Carl Heitzmann

12

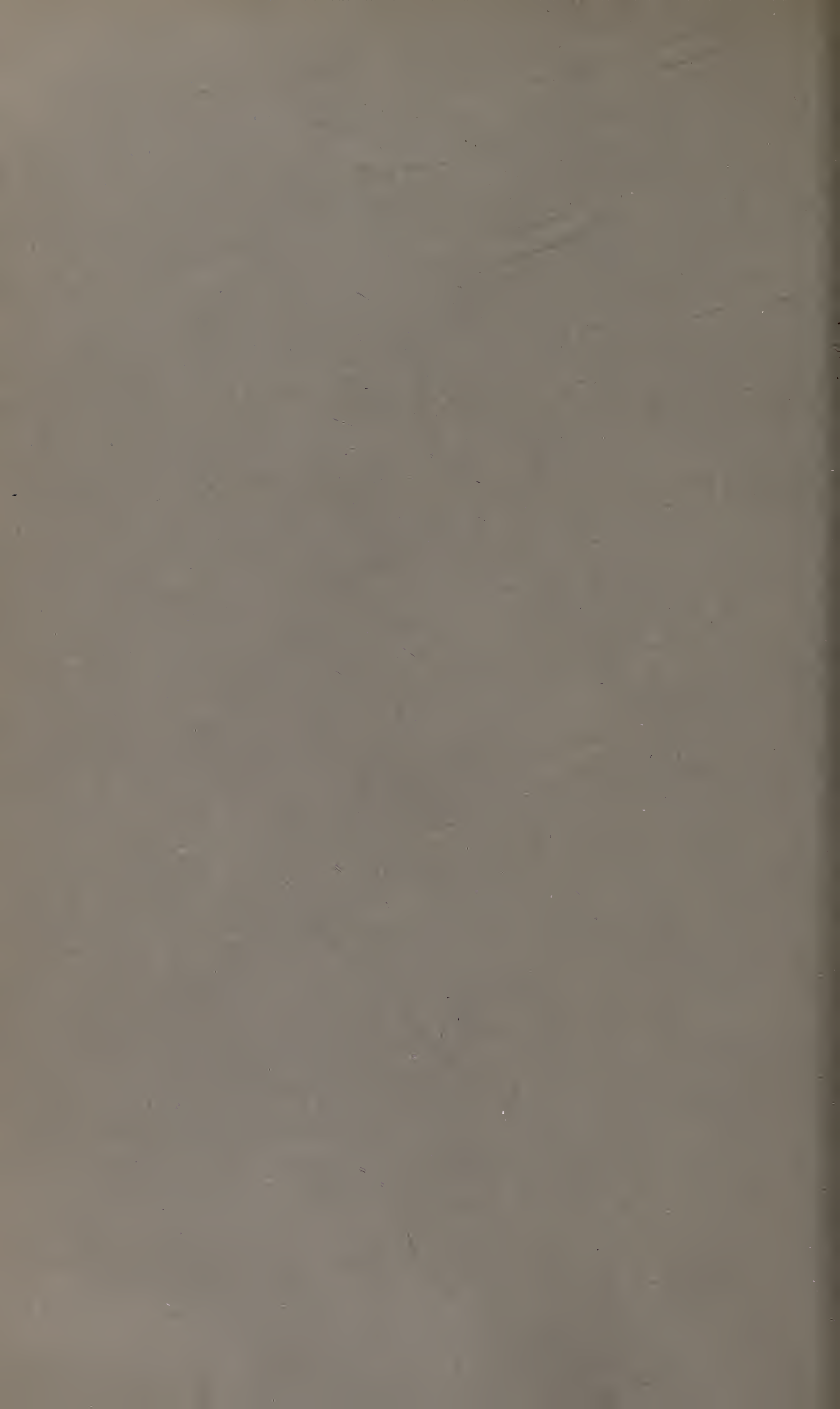
Die Ursache des Krebses und der Geschwülste im allgemeinen

von

Dr. med. H. Spude,
prakt. Arzt in Pr.-Friedland,
ehemaliger I. Assistent des pathologischen Instituts zu Halle a. S.

Mit 2 farbigen Doppeltafeln und einer Textfigur.

Berlin.
Gose & Tetzlaff Verlagsbuchhandlung
1904.



Die Ursache des Krebses
und der Geschwülste im allgemeinen

von

Dr. med. H. Spude,
prakt. Arzt in Pr.-Friedland,
ehemaliger I. Assistent des pathologischen Instituts zu Halle a. S.

Mit 2 farbigen Doppeltafeln und einer Textfigur.

Berlin.
Gose & Tetzlaff Verlagsbuchhandlung
1904.

Der vorliegenden Arbeit liegen zwei bei demselben Patienten entstandene Stadien eines beginnenden Plattenepithelkrebses zu Grunde. Die das eine Stadium betreffende Beobachtung wurde bereits im Frühjahr 1901 von mir gemacht und einige Zeit darnach, als die Möglichkeit einer wissenschaftlichen Verwertung wahrscheinlich wurde, in Serienschnitten studiert und zu Papier gebracht. Im Frühjahr 1903 machte ich die zweite, ein früheres Stadium betreffende Beobachtung der gleichen Art, durch die die Ergebnisse der ersten Beobachtung in Bezug auf die Einfachheit und Klarheit der Beweisführung überholt wurden. Ich beschränke mich deshalb darauf, die Anfangs- und Schlußsätze der die erste Beobachtung betreffenden Niederschrift mit den sich mir damals ergebenden Folgerungen, soweit sie für die vorliegende Arbeit und ihre Entstehung von Interesse und Wichtigkeit sind, mitzuteilen.

Ich schrieb damals u. a. folgendes:

Ad I. Vor einiger Zeit gelangte ich in den Besitz eines kleinsten Hautcarcinoms, dessen genaue histologische Analysierung von Bedeutung für das Wachstum der krebsigen Neubildungen ist und das auch geeignet erscheint, weitere Klarheit über die Histogenese des Krebses, besonders den Theorien Ribberts gegenüber, zu bringen.

Am 22. Oktober 1900 bemerkte Gutsbesitzer B. in B., ein kräftiger Mann von sehr gesundem Aussehen, im Alter von ca. 40 Jahren, beim Abtrocknen des Gesichts gelegentlich der Morgentoilette eine Spur Blut im Handtuch, welches, wie er herausfand, von einer Stelle herrührte, die in der Mitte der rechten Nasenseite gelegen war. Es bildete sich in der Folge an dieser Stelle ein ganz feines, festaufsitzendes, blutrünstiges Krustchen, welches aber nicht abheilen wollte, sondern sich,

gelegentlich abgerissen, immer wieder zeigte. B. konsultierte deshalb verschiedene Male seinen Hausarzt in der nächstgelegenen Stadt, welcher meinte, daß es sich nur um einen immer von neuem insultierten Kratzeffect handelte und die Stelle nur ganz in Ruhe zu lassen empfahl. Die Frau des B, welche, wie sie später mitteilte, ihren Onkel zweimal an Nasenkrebs erkranken sah, wollte sich mit diesem Rat nicht begnügen und führte ihren Mann Mitte März 1901 zu mir. Obwohl ich auf die Anamnese hin wohl an die Möglichkeit eines im ersten Beginn befindlichen Krebses dachte, zeigte doch auch für mich die betreffende Stelle und besonders auch die Umgebung des Krustchens ein so harmloses und unverdächtiges Aussehen, daß ich mich zu einer radikalen Behandlung nicht gleich entschließen konnte; das zu dieser Zeit etwas über stecknadelkopfgroße Krustchen heilte dann auch in kurzer Zeit unter einem indifferenten Pflaster ab und die betreffende Hautstelle erschien gut behäutet und wie normal. Anfang Juli desselben Jahres kam jedoch B. wieder und berichtete, daß die Heilung nur kurze Zeit gedauert hätte. Ich konnte jetzt ein ganz kleines und flaches ovales Geschwür konstatieren, dessen größter Durchmesser annähernd 3 mm maß und dessen Randpartien sich leicht erhaben zeigten; die weitere Umgebung aber erschien auch jetzt noch völlig unverändert. Ich excidierte nun diese Hautstelle und gewann ein sich nach unten verjüngendes 7 mm langes, $3^1/_2$ mm breites und beiderseits zugespitztes Hautstückchen; dasselbe wurde sofort in Formol fixiert, in Alkohol gehärtet, der Länge nach halbiert, die beiden Hälften nebeneinander gelegt und in Paraffin eingebettet. Die ersten Schnitte zeigten, daß es sich um ein stark anaplastisches, alveoläres Hautcarcinom handelte. Im Bereich der Geschwürsbildung, deren Ränder überhängend erscheinen, sieht man das in starker Proliferation befindliche Bindegewebe der Cutis von z. T. deutlich wurzelförmig in die Tiefe vordringenden Epithelzügen diffus infiltriert, während große und kleine alveoläre Krebswucherungen besonders nach den Seiten des Geschwürs und in der Richtung nach der Epidermis hin zu finden sind, letztere an vielen Stellen empordrängend und verschmälernd. Hierdurch kommt auch die flache Erhebung der Geschwürsränder zu stande. Zwischen den Krebskörpern zeigt das cutane Binde-

gewebe starke kleinzellige Infiltration. Die Krebskörper selbst bestehen aus mit relativ wenig Protoplasma versehenen Zellen mit helleren größeren und dunklen kleinen Kernen. Vielfach sieht man auch spindelförmige Kernformen, die gleichfalls intensiv gefärbt erscheinen. Auch vereinzelte Cancroidperlen finden sich in diesen ersten der Mitte der Geschwulst entsprechenden Schnitten. Vor Kurzem zerlegte ich auch den ganzen übrigen Block noch in Schnitte von 10 μ. In diesen Schnitten interessiert besonders eine circumscripte Stelle, die durch die Serie 5—57 der einen etwas größer ausgefallenen Präparatenhälfte zu verfolgen ist. . . . . . .

Zum anatomischen Bau der hier vorliegenden Haut ist zuvor noch zu bemerken, daß die Entwickelung eines Papillarkörpers überhaupt fehlt und daß deshalb auch interpapilläre Epitheleinsenkungen der Epidermis nirgends sichtbar sind. Epidermis und Bindegewebe stoßen vielmehr überall in gerader, am Ort der beschriebenen und hier interessierenden epidermoidalen Einziehung und Wucherung natürlich in gebogener Linie aneinander. Es liegen also sehr einfache anatomische Verältnisse vor, was der Beobachtung zu gute kommt. . . . . . .

Ad II. Wenn wir nun aus diesen Bildern und speziell aus der durch die genannte Serie zu verfolgenden circumscripten Veränderung das Facit ziehen, so drängen sich uns mehrere Schlußfolgerungen auf:

1. Es verhält sich hier das normale Epithel gegen andringende Krebskörper völlig passiv, läßt sich von diesem verdrängen, durchbrechen und aufsaugen, ohne sich an der Wucherung zu beteiligen. Nur an einer Stelle in der Nähe einer Verbindung mit Krebskörpern geht das Epithel in zweifellos krebsige Wucherung (mit Hyalinperlen etc.) über. Man muß annehmen, daß in oder außerhalb dieser Zellgruppe noch etwas besonderes, etwas unbekanntes gelegen ist, welches auf den Reiz der benachbarten Krebskörper hin zur Wirkung kommt; denn um sog. „gewebliche Infection", d. h. um eine Einbeziehung des normalen Nachbargewebes in die gleiche Art der Wachstumsdegeneration durch das bereits entstandene Geschwulstparenchym kann es sich nicht handeln, da sich das Epithel, wie gesagt, an allen übrigen Stellen gegen die andringenden deutlich differenten Krebskörper völlig passiv verhält.

2. Die anfängliche Entstehung des Krebses ist, wie aus den beschriebenen Serienschnitten hervorgeht, folgende: Die carcinomatöse Degeneration setzt an einem circumscripten Punkte (Centrum des Geschwürs) des Epithels ein. Als Beispiel einer solchen allerersten krebsigen Veränderung kann die als autochthoner Nebenherd erscheinende Epithelwucherung in Serienschnitt 21 angesehen werden. Die weitere Ausbreitung der Wucherung kann sprungweise geschehen, wie aus der Lokalisation der Hyalinperlen in Serienschnitt 30 und den sich nach unten fortsetzenden jüngeren Schichtungen, sowie auch aus der isolierten Wucherung in Serienschnitt 21 zu schließen ist. Man sieht in diesen Serienschnitten auch, daß es möglich ist, pathologisch verändertes aber in normaler Lage, also noch innerhalb seiner physiologischen Grenzen sich befindendes Epithel als krebsig zu erkennen, was schon von Karg behauptet wurde, aber Widerspruch erfuhr.

3. Hieraus geht hervor, daß die Theorie Ribberts, nach der eine carcinomatöse Wucherung und Umwandlung normalen Epithels nur möglich sei durch die Lösung der Epithelzellen aus dem organischen Zusammenhang resp. durch eine Verlagerung von Epithelzellen in das Bindegewebe, für die Genese des Krebses nicht haltbar ist; denn auch ohne den geringsten Einfluß des Bindegewebes können krebsige Wucherungen und Umwandlungen des Epithels zu stande kommen, wie die beschriebenen für Krebs typischen und in situ vor sich gehenden Epithelveränderungen (Hyalinperlen etc.) erkennen lassen. Desgleichen zeigt diese Beobachtung, daß man im Gegensatz zu der Meinung Ribberts unter Umständen recht gut an den Rändern eines bereits bestehenden Carcinoms über die Histogenese des Krebses Studien machen kann und, wie mir scheint, um so besser, als man hier viel sicherer sagen kann, daß gewisse Veränderungen wirklich carcinomatöser Natur sind, was bei den Krebsen in den allerersten Stadien nicht immer möglich ist.

Von Interesse erscheint hier noch folgendes:

Ich wollte durch die Excision nur eine sichere Diagnose gewinnen und umschnitt das Geschwürchen, um keine große Narbe zu setzen, nur knapp. (Wie übrigens auch die Serienschnitte erkennen

lassen, wurde an den Seiten des ausgeschnittenen Hautstückchens nicht überall im Gesunden excidiert.) Im Falle der Diagnose „Carcinom" baute ich auf die Arsenbehandlung, auf die soeben Lassar (Berliner kl. Wochenschrift 1901 No. 10) erneut hingewiesen hatte. Eine solche wurde denn auch mit 1000 Pillen = 1 g Acid. ars. durchgeführt. Die kleine Wunde war mit einer Nadel geschlossen worden, heilte per primam und zeigt eine kaum sichtbare linienförmige, völlig reaktionslose Narbe (Fig. 1a). Etwa ein Jahr nach dieser Excision



Fig. 1 (ca. $^3/_4$ natürl. Grösse).

bemerkte die Frau des Patienten, die hiernach ihren Gatten um so genauer beobachtete, daß zu gewissen Zeiten, besonders nach Genuß von Wein und Bier, eine über $1^1/_2$ cm im Durchmesser haltende Hautpartie abseits von der Narbe, mehr nach der Nasenspitze zu, durch eine andere Färbung auffiel, mehr bräunlichrot und auch leicht erhaben erschien (Fig. 1b). Ich konnte diese Beobachtung bestätigen und verordnete noch einmal eine Arsenkur (9. Juni 1902). Eine ganz flache, in die Um-

gebung allmählich übergehende Erhebung dieser Partie gegenüber links besteht auch jetzt noch, während die von Zeit zu Zeit bemerkte Verfärbung angeblich nicht mehr deutlich in die Erscheinung getreten ist. Augenblicklich liegt zur Excision eines Probestückchens dieser Stelle zwecks Untersuchung der sich hier abspielenden Vorgänge keine Indication vor. Vielleicht bietet sich dazu noch später Gelegenheit. Offenbar beginnt oder begann hier ein auf Carcinomdisposition in der Umgebung des Primärtumors beruhendes (indirektes) regionäres Recidiv, welches dafür sprechen würde, daß die zu Krebs disponierte Hautpartie keine ganz beschränkte sein braucht und gelegentlich die krebsige Degeneration auch an mehreren Stellen einsetzen kann, was übrigens mit der hier erkannten sprungweisen Ausbreitung und auch mit den Feststellungen, die durch das Plattenmodellverfahren von Petersen gewonnen sind, (unicentrische und multicentrische Carcinome), in Einklang zu bringen sein würde.

4. Es ist in hohem Grade unwahrscheinlich, daß Parasiten die Ursache des Krebses sind; denn abgesehen von den vielfachen schon oft betonten Schwierigkeiten, die der Annahme einer parasitären Entstehung der destruierenden Neubildungen entgegenstehen, müßten dieselben, um die hier vorliegenden Epithelveränderungen zu erklären, Eigenschaften besitzen, die allem widersprechen, was wir von diesen Krankheitserregern wissen. Wenn man überlegt, wie Parasiten an die Stelle der Wucherung in Schnitt 21 gelangt sein können, so erscheint es mehr wie unwahrscheinlich, daß dieselben von rechts oder von links oder von der Cutis her durch die weichen Keim- und Stachelschichten in die obersten harten Epithelschichten aktiv vorgedrungen sein und sich hier festgesetzt haben könnten; denn sie müßten, da eine Verschleppung in dem gefäßlosen Epithel nicht möglich ist, diese Bewegung ausgeführt haben, ohne irgend welche Epithelveränderungen in der nächsten Umgebung dieser sich als völlig isoliert erweisenden Wucherung hinterlassen zu haben.

Man könnte daran denken, daß Parasiten auf dem Umwege über die obersten Epithellagen, d. h. auf dem Umwege durch die Luft von Serienschnitt 29 nach Serienschnitt 21 gekommen wären und die sprungweise Ausbreitung des Krebses in dem Oberflächenepithel bewirkt hätten. Aber auch dieses ist durchaus unwahrscheinlich; denn der hyothetische, so schwer auffindbare und so schwer haftbare Krebsparasit kann doch unmöglich von heute zu morgen sein Medium wechseln und, gleichsam nach einem kurzen Spaziergang durch die Luft, ungeschwächt an einer harten, verhornten Epithelstelle wieder einfallen.

Gegen diese Aetiologie spricht auch noch, daß eine deutlich fortschreitende krebsige Degeneration nur nach einer Seite des Geschwürsrandes auf einer peripherwärts gerichteten Linie und hier auch nur an einem Punkte derselben zu finden ist, während nach allen anderen Seiten hin, besonders auch nach der gerade entgegengesetzten, wo genau dieselben Verhältnisse, wie Einziehung der Haut, Verbindung mit Krebskörpern der Tiefe etc. wiederzufinden sind, sich das Epithel passiv verhält. Parasiten, die sich in allem so eigentümlich und direkt launenhaft verhalten müßten und für die wir in der gesamten Parasitologie keine Analogien haben würden, können also die direkte Ursache des Krebses nicht sein. Die beobachteten Fälle von Cancer à deux oder gar à trois (Behla), können eine Contagion nicht beweisen. Es kann sich bei diesen Fällen ebensogut darum handeln, daß die betreffenden Personen unter den gleichen zur Krebserkrankung führenden schädlichen Bedingungen lebten oder daß eine erbliche Disposition bestand, wo Fälle dieser Art bei Verwandten zu konstatieren waren. (Vergl. hierzu auch „familiäre Endotheliome“ von Eberth und Spude bei (übrigens) vier Mäusen, Virchows Archiv, Bd. 153.)

Bei weitem annehmbarer als die Parasitentheorie erscheint die Anschauung Marchand's, daß angeerbte Krankheitsanlage oder veränderter Chemismus der Gewebe, Zellen und Flüssigkeiten bei der Genese maligner Neubildungen, im besonderen des Carcinoms, eine Rolle spielt, letzteres also in gewissem Sinne als konstitutionelle Erkrankung aufzufassen ist.

Auch dieser Autor weist also eine echte infectiöse (microparasitäre) Ursache strikt von der Hand und führt u. a folgendes aus:

„Keineswegs darf aber die Annahme einer Störung der nervösen Regulierungen der Zelltätigkeit bei der Entstehung maligner Neubildungen, wenn ihr überhaupt eine Berechtigung zukommt, verallgemeinert werden, denn viele Zellen functionieren zweifellos ohne eine solche Regulierung. Es sei hier nur an alle die frei, ohne geweblichen Zusammenhang lebenden Elemente erinnert, die ja auch einer malignen Wucherung fähig sind. Hier kann man wohl nur an einen veränderten Chemismus der Gewebe, der Zellen und Flüssigkeiten denken, der ja unserer Kenntnis noch fast vollständig entzogen ist. Veränderungen in der stofflichen Zusammensetzung der verschiedenen Substanzen, in denen die Zellen existieren, können ebenso gut einen Einfluß auf die Wucherungsfähigkeit der Zellen haben, wie Veränderungen in der Zusammensetzung dieser Elemente selbst und es wäre daher keine ganz absurde Annahme, daß unter dem Einfluß solcher chemischen Veränderungen eine große Anzahl von Zellen derselben Art gleichzeitig oder nach einander maligne Eigenschaften erwerben können, daß also die Generalisation der Erkrankung in diesen Fällen nicht ausschließlich auf die Verschleppung und weitere Entwickelung einzelner Elemente zurückzuführen wäre. Es sei hier an die malignen Lymphome und sog. Myelome und verwandte Erkrankungen erinnert. Derartige Anklänge an alte humorale, dyskrasische Anschauungen haben wohl heute den ketzerischen Charakter verloren, den man ihnen lange Zeit zugeschrieben hat."

Diese Darlegungen dürften sich damit berühren, daß es uns heute in der Neuropathologie und Toxicologie nicht mehr wunderbar erscheint, daß eine bestimmte toxische Blutentmischung eine elektive Giftwirkung nur auf gewisse Gewebssysteme mit sich bringt. Selbst die einzelnen gröberen Zellcomponenten lassen deutlich ein differentes Verhalten solchen Giften gegenüber erkennen; so degenerieren z. B. die Markscheiden häufig viel eher und schneller wie die Achsencylinder.

Daß gewisse Toxine, z. B. diejenigen, welche die postsyphilitischen Degenerationen des Nervensystems verursachen, nicht, wie bei den Geschwülsten, direkt proliferierend wirken, sondern gleich den Untergang der befallenen Nerven und Nervenzellen im Gefolge haben, läßt sich sehr gut durch die

ganz andere Art der Toxine sowie durch die hohe specifische Differenzierung der Nervensubstanz erklären, die überaus leicht zum Untergang neigt.

Bekanntlich kommen an den Nervenscheiden nicht so selten multiple mit congenitaler Elephantiasis, Pigmentnaevis etc. vergesellschaftete und in eine sarcomatöse Degeneration übergehende Fibrome vor. Man kann sich vorstellen, daß bestimmte im Körper entstehende Toxine eine Affinität gerade zu den mehr indifferenten Teilen des Nervensystems, zu den Nervenhüllen, haben; in diesem Falle entstehen dann auch typische Geschwülste.

Daß auch bei Carcinomatösen dem Nervensystem feindliche Toxine entstehen und zur Wirkung kommen, läßt sich aus den Beobachtungen Lubarsch's entnehmen, der bei Krebs über Veränderungen an den peripheren Nerven und im Rückenmark (Degenerationen der Hinterstränge) berichtet.

Eine offenbar toxische Beziehung zwischen Blutentmischung, degenerativen Nervenveränderungen und Gewebsproliferationen läßt sich auch bei dem Krankheitsbild der perniciösen Anämie constatieren. Meist findet man bei dieser Krankheit Spinalerkrankungen einerseits, multiple geschwulstartige Knochenmarksveränderungen andererseits.

Von der perniciösen Anämie zu den durch mehr oder weniger starke Blutentmischung und Geschwulstbildungen der Milz, der Lymphdrüsen und des Knochenmarkes (Lymphome, Myelome) sich auszeichnenden pseudoleukämischen und leukämischen Krankheitsbildern ist nur ein kleiner Schritt, wofür die mehrfachen Beobachtungen akuter leukämischer Erkrankungen im Anschluß an perniciöse Anämie sprechen . . . . .

Es wäre sehr zu wünschen, daß häufiger derartige beginnende Hautkrebse zur Untersuchung kämen, wozu vor allem nötig ist, daß man verdächtigen Hautstellen mehr Beachtung schenkt; denn genaue histologische Untersuchungen solcher Frühstadien dürften noch am ehesten Aussicht bieten, in die Genese dieser dunkelsten und furchtbarsten Krankheit, die besonders auch in dieser Gegend zu sagen gehäuft vorkommt, Licht zu bringen.

Bevor ich im Januar 1903 zur Niederschrift dieser Sätze auf Grund der ersten Beobachtung kam, nahm ich öfter Gelegenheit, Patient B. und seine Frau zu sehen; denn die oben erwähnte ganz leicht erhabene, sich auch etwas härter anfühlende Hautpartie, die der gebräunten Haut der Umgebung gegenüber einen kleinen Stich ins gelbliche zeigte und wie etwas transparent erschien, blieb mir auf Neuerkrankung sehr verdächtig. Aber gerade in dieser Zeit wollte die sonst gut beobachtende Frau des Patienten nichts auffälliges bemerkt haben, erklärte vielmehr, daß sie in den letzten Monaten mit dem Aussehen der Nase recht zufrieden gewesen wäre.

Es waren damals in der Tat nur bei genauem Zusehen und bei sorgfältigem Vergleich mit der anderen Seite die oben erwähnten Differenzen erkennbar und jemand, der die anfänglichen deutlicheren Erscheinungen nicht gesehen, hätte die zurzeit bestehenden minimalen Veränderungen kaum bemerkt.

Anfang Mai 1903 führte mir aber Frau B. ihren Mann, der selbst aus der Sache nichts machen wollte und etwas widerstrebte, direkt der Nase wegen wieder zu; die verdächtige Hautpartie zeige sich zu gewissen Zeiten wieder auffallend verfärbt, und es habe vor einigen Tagen sogar geschienen, als wolle dieselbe an einer kleinen Stelle aufbrechen.

Im Laufe von zwei Jahren war diese Hautpartie also zweimal durch eine Arsenkur beeinflußt worden. Ein Spiel des Zufalles hatte es gefügt, daß die erste Arsenkur den ersten Erscheinungen der verdächtigen Hautpartie sogar ein Jahr vorausging. Beabsichtigt war ja mit derselben nur, ein Recidiv des bereits exstirpierten Krebsgeschwülstchens in der Narbe zu verhindern, was ja auch so gut gelang, daß heute noch an dieser Stelle nichts weiter wie eine feine linienförmige, völlig intacte und kaum sichtbare Narbe zu konstatieren ist, die außerhalb der ein Jahr später entstandenen suspecten Hautveränderung liegt.

Die Entwickelung der verdächtigen Hautpartie war also durch diese erste ganz wie prophylactisch durchgeführte Arsenkur nicht verhindert worden. Selbst nach einer zweiten Arsenkur blieben exacerbierende Erscheinungen nicht aus. Es lag deshalb von vornherein sehr nahe, daran zu denken, daß es

sich hier um eine trotz der frühzeitigen und wiederholten Arsendarreichung zur Entwickelung gekommene Carcinombildung von besonderer Hartnäckigkeit handelte.

Wie ich hier vorweg nehmen will und weiter unten des näheren klar werden wird, wäre es auch bei dieser Neubildung, bei der es sich tatsächlich um Carcinom handelt, ebenso wie bei dem im Frühjahr 1901 exstirpierten Neoplasma, sehr schnell zu einem Aufbruch und damit zu einer Verwischung der wichtigsten auf die Histogenese bezüglichen Verhältnisse gekommen, wenn nicht das Asso frühzeitig entwickelungshemmend eingewirkt hätte. Allein daraus erklärt sich das besondere dieses Falles und das Fehlen gleichartiger Beobachtungen. Es gibt nämlich eine Art von Hautcarcinom, die sich gleich mit einer Geschwürsbildung manifestiert. Hierzu gehört eben das von As unbeeinflußte in natürlicher Entwickelung entstandene Carcinom I, das ohne vorausgehende Erscheinungen, wie Verfärbung, Niveauerhebung etc., an ganz circumscripter Stelle allein infolge des Wischens mit dem Handtuch durch eine kleine Blutung und nachfolgende Krustenbildung, d. h. also durch eine Ulceration, manifest wurde, und in gleicher Weise hätte sich auch die Carcinombildung, um die es sich jetzt handelt, manifestiert, wenn, wie gesagt, die zweimalige Arsenkur nicht verlangsamend auf ihre Entwickelung gewirkt und die frühzeitige Ulceration verhindert hätte. Nur aus dieser Art aber ist, wie wir sehen werden, die Aetiologie der Carcinomentartung herauszulesen.

Von vornherein mußte es also klinisch als sehr wahrscheinlich gelten, daß hier ein zweites Hautcarcinom in der Entwickelung begriffen war oder sich vielleicht schon entwickelt hatte. Besonders sprach dafür auch die große Nähe des bereits exstirpierten Carcinomgeschwülstchens. Wollte man hier Studien machen, wozu diese unter den Augen entstandene und unter so besonderen Umständen zur Entwickelung gekommene krebsverdächtige Hautveränderung direkt herausforderte, und wollte man durch eine positive Feststellung zugleich auch dem Patienten nützen, so kam es darauf an, den richtigen Zeitpunkt für eine Probeexcision zu wählen. Daß es sich bestimmt schon um eine Carcinomerkrankung handelte, konnte man mit einiger Sicherheit vorher natürlich nicht entscheiden. Die minimalen

Veränderungen der verdächtigen Hautpartie sprachen eigentlich dagegen. Es konnte sich vorläufig auch nur um eine indifferente Vorbildung, eine praecarcinomatöse Keratose, handeln. Die Entschließung, ob man besser noch zuwarten oder sofort eine Probeexcision vornehmen sollte, fiel deshalb nicht leicht. Ich entschloß mich nach einigen Tagen aber doch zu dem letzteren, besonders auch deshalb, weil die Frau des Patienten etwas wie von einem drohenden Aufbruch zu berichten wußte, was einem einwandsfreien Studium dieser Hautstelle natürlich sehr ungünstig gewesen wäre.

Ich gewann also durch Excision ein der am meisten auffälligen Stelle und ungefähr der Höhe der verdächtigen Hautpartie entsprechendes Hautstückchen (cf. Fig. 1c), das an den Enden spitz zulief, ca. $1^1/_2$ cm lang und in der Mitte 3—4 mm breit war. Dasselbe wurde in ca. 350 Serienschnitte à 10 μ zerlegt. Die Erwartung, mit der ich an die mikroskopische Untersuchung ging, wurde durch die ersten, mit Hämatoxylin-Eosin gefärbten Schnitte insofern getäuscht, als dieselben deutliche in die Tiefe dringende Epithelwucherungen durchaus vermissen ließen. Dagegen überraschte der Befund ausgedehnter Bindegewebsveränderungen regressiver Art, also Bindegewebsveränderungen, die dem Ribbert'schen Postulate progressiver Veränderungen gegenüber gerade das Gegenteil bedeuteten. Allerdings waren neben diesen regressiven Veränderungen des Bindegewebes auch Proliferationen desselben zu finden; dieselben liefen aber nur ganz nebenher und fielen nicht annähernd so in die Augen, wie die ausgedehnten regressiven Metamorphosen, welche das histologische Bild in der ganzen Ausdehnung des exstirpierten Hautstückchens durchaus beherrschten. Die Deutung dieser Veränderungen war mir nicht gleich möglich, wurde aber mit einem Schlage klar, als ich mich erinnerte, in den äußersten, durch krebsige und zellige Infiltration noch nicht veränderten Randpartien des vor zwei Jahren exstirpierten Carcinomgeschwülstchens völlig gleiche, wenn auch im ganzen etwas weniger starke regressive Bindegewebsveränderungen gesehen zu haben. Zugleich zeigte die weitere Untersuchung der Serienschnitte außer den überall in die Augen springenden Bindegewebsmetamorphosen auch ganz typische, teils auf bestimmte

Stellen beschränkte, teils diffus große Strecken einnehmende Mobilisierungen und Wucherungen der untersten Epithelschichten. Bei genauerem Zusehen und starker Vergrößerung stellte sich schließlich heraus, daß gleichartige eben beginnende Veränderungen des Epithels auch fast überall sonst festzustellen waren. Sehr wichtig für das histogenetische Verständnis waren auch Gefäßveränderungen, die, wie die Bindegewebsmetamorphosen, in den obersten Schichten der Cutis ihre stärkste Ausbildung erreichten. Die gegenseitigen Beziehungen dieser Veränderungen ließen schließlich an Klarheit nichts zu wünschen übrig, und es konnte keinem Zweifel mehr unterliegen, daß mit dieser Beobachtung der Schlüssel zu dem Verständnis eines unserer größten pathologischen Probleme gefunden war.

Was zunächst die Bindegewebsveränderungen anbetrifft, so fallen also in jedem Schnitt ausgedehnte regressive hyalocolloide Degenerationen der Zwischensubstanz in die Augen, die in nächster Nähe des Epithels ihre stärkste Ausbildung erreichen, nach unten hin an Stärke schnell abnehmen, sich aber erst in den tiefsten Schichten der Cutis ganz verlieren. (Fig. 2 u. 3.) Das noch nicht in die regressive Veränderung übergegangene Bindegewebe dieses Ca. II, wie es zum Unterschiede von dem zwei Jahre früher exstirpierten Geschwülstchen genannt werden soll, hat sich zwar mit Eosin normal rot gefärbt, zeigt aber mit van Gieson einen fahlen, hellbraunen resp. hellrosa Farbenton und nur zwischen den Drüsenläppchen und überhaupt in der Nähe von Drüsenepithel die normale leuchtend rote Fuchsinfärbung des fibrillären Bindegewebes. Es ergibt sich daraus, daß in der Hauptsache auch das übrige Bindegewebe eine gewisse Veränderung erfahren hat und von der Norm abweicht. Bei genauerem Hinsehen erkennt man dann auch, daß das geformte faserige Bindegewebe des Coriums in sklerotischer Umwandlung begriffen ist; die sich mannigfach durchkreuzenden, ein grobmaschiges Netzwerk darstellenden Bindegewebsbündeln desselben haben sich also mehr weniger vollkommen in derbe homogene Bänder und Balken umgewandelt. Dieselben zeichnen sich vielfach dem übrigen eosinrot gefärbten Gewebe gegenüber durch eine etwas mehr leuchtend rote resp. rot-violette Färbung aus. Die innerhalb dieses Gewebes nach dem Epithel hin immer stärker-

werdende hyaline Degeneration läßt sich in ihrer Entwicklung am besten an dem lockeren fibrillären Bindegewebe der mittleren und unteren Cutisschichten verfolgen, welches die Zwischenräume des übrigen netzförmig geformten Gewebes ausfüllt und die Bündel und Balken desselben umspinnt und zusammenhält. Feinste und feine Fasern desselben quellen homogen auf, nehmen dem anderen eosinrot gefärbten Gewebe gegenüber einen rotvioletten Farbenton an, werden dann violett, schließlich blaugrau, und durchflechten, mit dem noch nicht degenerierten eosinrot gefärbten lockeren Bindegewebe ein sehr verschlungenes, mehr weniger dichtes und verschieden stark entwickeltes Faserwerk bildend, das geformte und teilweise sklerosierte Gewebe des stratum reticulare. Häufig erscheinen die Bindegewebsbündel und -balken desselben von diesen aufgequollenen, blauvioletten resp. blaugrauen Fasern mehr weniger vollständig umfangen. Dieselben sind auch vielfach quer resp. schräg getroffen, wodurch das lockere Bindegewebe wie mit feinen und gröberen, meist runden, aber auch ovalen und länglichen rotvioletten, blauvioletten oder blaugrauen Körnern durchsetzt erscheint. Wo nicht nur eine einzelne einen fibrillären oder sklerosierenden Bindegewebsbalken umfassende hyaline Faser, sondern eine große Anzahl derselben getroffen ist, erscheinen die Querschnitte der derben Bindegewebszüge des mittleren Coriums wie von Körnern mehr weniger vollständig eingefaßt. Auch in den Querschnitten der noch nicht völlig sklerosierten Bindegewebsbündel selbst sind feinste und weniger feine graue Körnchen, die Querschnitte der einzelnen noch nicht in die Homogenisierung aufgegangenen hyalin entarteten Fibrillen sichtbar, die auf Längsschnitten wieder als entsprechend feine hyaline Fasern zu erkennen sind. Manche derartige Querschnitte geformten Bindegewebes erscheinen wie mit solchen Körnchen noch mehr weniger vollständig ausgefüllt. An einigen Stellen, wo das grobe sklerosierende Faserbalkenwerk des stratum reticulare mehr zurücktritt, wo also das lockere wellige Bindegewebe etwas vorherrscht, sieht man dementsprechend einen mehr gleichmäßigen wie Wellen erscheinenden Verlauf oder auch ein wie Locken erscheinendes Gewirr feinster und feiner violetter resp. blaugrauer Fasern.

Nach dem Epithel zu ergreift die Degeneration immer zahlreichere Fasern und sklerosierende Bündel des hier dichteren und feiner geformten Bindegewebes. Am längsten widerstehen die bereits völlig sklerosierten groben bis balkenförmigen Bindegewebsfasern und -bänder der Degeneration und contrastieren in ihrer leuchtend roten Farbe deutlich gegen die hier meist überwiegende blaugraue oder blauviolette Färbung des umgebenden regressiv veränderten Gewebes. Noch näher gegen das Epithel hin erreicht die Degeneration des Bindegewebes ihren höchsten Grad; normal gefärbtes Gewebe ist, abgesehen von einigen weniger veränderten Stellen, entweder überhaupt nicht mehr oder nur noch in Spuren sichtbar. Man sieht hier ein mehr oder weniger dichtes Gewirr sehr verschieden dicker, sich auf die mannigfachste Weise in einander verflechtender, vielfach zusammenfließender und verschmelzender hyaliner blaugrauer Bindegewebsfasern. Dieselben lassen unregelmäßige, dem Faden- und Balkenwerk entsprechende Spalten und Lücken zwischen sich und sind natürlich auch sehr häufig quer und schräg getroffen, wodurch auch diese am stärksten entarteten Partien mehr weniger wie mit feinsten staubförmigen bis groben hyalinen Körnern durchsetzt erscheinen. An einigen Stellen zeigen hier diese rückläufigen Metamorphosen noch nicht ein blaugraues, sondern, wie ein Teil der Fasern in dem mittleren Drittel der Cutis, durchgehends ein rotviolettes Aussehen. In den obersten Schichten dieser Veränderungen findet sich an vielen Stellen eine colloide Tropfenbildung (Fig. 5), die an einigen Stellen wie Drusen erscheint und deren Dichtigkeit, Alter und Wassergehalt, wie sich aus der wechselnden Reaction gegenüber dem Farbstoff schließen läßt, sehr verschieden ist. So findet man rotviolette als offenbar jüngere neben älteren graurosa bis blaugrauen Tropfen der verschiedensten Größe, scharfe oder mehr weniger zerflossene Figuren bildend. Vielfach erscheinen solche Tropfenbildungen im Inneren graurosa, in den Randpartien schon graublau, was auf ein von außen einwirkendes Agens zu beziehen ist (s. unten).

Ungleichartigkeiten, wenn auch nicht trennender Natur, finden sich auch in Bezug auf die übrige hier unmittelbar unter dem Epithel am stärksten hervortretende regressive Gewebsmetamorphose, die sich leicht aus Schnelligkeit des Degenerations-

prozesses, Consistenz, Wassergehalt, Alter etc. erklären. So sieht man, oft in demselben Schnitt, degenerative Veränderungen, die mehr ein gleichmässiges homogenes blaugraues oder auch grauweisses wie coaguliertes Aussehen haben, also weniger körnig-fädig, sondern im ganzen zu einer hyalinen, von Poren und Lücken durchsetzten Masse zusammengelaufen erscheinen.

An das Epithel tritt diese hochgradige Bindegewebsdegeneration nicht ganz dicht heran, sondern lässt einen ganz schmalen Streifen normalen Gewebes zwischen sich und dem ersteren bestehen. Schon hierin gibt sich deutlich eine Abhängigkeit der Bindegewebsdegeneration von der Gefäßanordnung, d. h. also von der Blutcirkulation, zu erkennen; denn die feinsten gegen das Epithel ansteigenden Gefäße reichen nicht ganz dicht bis an das Epithel heran, sondern enden eine ganz kurze Strecke vor demselben. Nur hier und da setzt sich die Bindegewebsdegeneration auch bis an das Epithel fort, indem sie an schmalen Stellen den stehengebliebenen Streifen durchbricht. Derselbe zeigt nur eine ganz normale Menge Bindegewebskerne, die zum großen Teil aufgequollen, hier und da auch noch spindelförmig erscheinen. (Betreffend den Kerngehalt der hyalinen Degeneration s. unten.)

Die Mehrzahl der feinsten Gefäße ist an den Stellen stärkster Degeneration, offenbar infolge des Druckes von seiten des gequollenen hyalin degenerierten Bindegewebes, zur Verödung resp. Obliteration gekommen; nur hier und da sieht man Kapillaren als mehr oder weniger erweiterte Kanälchen das hyaline faserige oder auch völlig homogene Gewebe durchziehen. An Stellen, wo das Bindegewebe noch nicht in die Degeneration vollständig aufgegangen ist, sieht man auch manchmal, wie die hyaline Degeneration die nächste Umgebung der Kapillaren zuerst ergreift und sie wie mit starrem hyalinen Mantel umgibt. Vielfach haben sich hier infolge der Verödung zahlreicher Kapillaren aus den letzteren regelrechte cavernöse Bluträume gebildet. Das Endothel dieser feinen und feinsten mehr weniger erweiterten Gefäße und Bluträume ist aufgequollen und meist stark gewuchert, also im Gegensatz zu der Umgebung progressiv verändert, worauf wir unten noch des näheren zurückkommen.

Daß die Bindegewebsmetamorphose in den obersten Schichten der Cutis soviel stärker wie weiter unten zur Ausbildung gekommen ist, erklärt sich leicht aus folgendem: Es ist ohne weiteres klar, daß Degenerationen von einer derartigen Beschaffenheit und Anordnung, wie die beschriebenen, nur durch ein aus dem Blut stammendes, höchstwahrscheinlich durch anormale Stoffwechselvorgänge gebildetes Toxin zustande kommen können. Damit dieses Toxin an einer bestimmten Stelle in Wirksamkeit tritt, bedarf es sog. Veranlassungsursachen, da anderenfalls das im Blut kreisende Toxin an jeder Stelle des Körpers zur Wirkung kommen müsste. Derartige Veranlassungsursachen spielen ja bei der Entstehung der Geschwülste eine grosse Rolle. Eine der bekanntesten Ursachen dieser Art sind chronische Reize. Im vorliegenden einen Landwirt betreffenden Falle würden vielleicht Witterungseinflüsse als veranlassende oder auslösende Ursache gelten können. Dieselben bewirken leicht bleibende Erweiterungen von Gefäßen, dadurch Stauungen und Ernährungsstörungen. Es wird dadurch nicht allein eine vermehrte Menge Toxin an diese Stelle gebracht, sondern das Toxin findet zugleich auch einen Angriffspunkt in den durch solche Cirkulationsstörungen geschaffenen Gewebsveränderungen, die natürlich sehr minimaler Natur sein können und sich vielleicht oft nur mit dem decken, was wir mit dem Begriff der verminderten Widerstandsfähigkeit bezeichnen.

Der allererste Effekt des Toxins ist nun unter Mitwirkung und Fortdauer der irritativen eine chronische Hyperämie bewirkenden Veranlassungsursache eine Veränderung progressiver Art der Endothelien der feinsten dem Oberflächenepithel am nächsten gelegenen Gefäße (s. unten). Durch derartige Gefäßveränderungen gewinnt das Toxin erst ungehinderten Zutritt zu den umgebenden Gewebselementen, wobei man sich erinnern muß, daß die Endothelzellen als mit ganz besonderen Eigenschaften begabte und mit sehr wichtigen den Stoffwechsel regulierenden Funktionen betraute Zellindividuen anzusehen sind (Heidenhain). Erst hiermit ist die Möglichkeit einer regressiven Einwirkung des Toxins auf das Bindegewebe resp. auf die feinsten Fibrillen der Zwischensubstanz gegeben. (cf. Fig. 4.) Die nun entstehenden mit einer Aufquellung resp. Volumenvermehrung

verbundenen, in nächster Nähe des Oberflächenepithels beginnenden Entartungen führen dann weiter zu Verengerungen und Abknickungen feinster Gefäße, was seinerseits wieder Stauungen und Ernährungsstörungen zur Folge hat. In dieser Art entsteht ein Circulus vitiosus und der Bezirk, in dem das Toxin in Wirksamkeit tritt, erweitert sich allmählich nach der Tiefe.

Es erscheint also derart durchaus plausibel, daß hier das vom Blut aus wirkende Zellgift am stärksten im oberen Drittel der Cutis zur Einwirkung kommt, wo die chronischen Reizungen bezw. Gefäßveränderungen und Circulationsstörungen zuerst einsetzen.

Auch die nur unter dem Epithel resp. dem normalen, von der Degeneration verschont gebliebenen Bindegewebsstreifen sich befindende, colloide Tropfen und Schollen bildende Degeneration des Bindegewebes, die als stärkster Ausdruck der Toxinwirkung aufzufassen ist, erklärt sich durch diese Ueberlegungen, da ja hier die Blutüberfüllung und damit die Anhäufung des Toxins den höchsten Grad erreichen mußte.

Was nun weiter die progressiven Erscheinungen in diesen Serienschnitten und zwar zunächst die progressiven Erscheinungen des Bindegewebes anbetrifft, so zeigt sich unten in der Nähe des subcutanen Gewebes noch keine Vermehrung der Kerne; dieselben erscheinen hier zwar mehr weniger aufgequollen, an Zahl aber infolge der reichlichen Entwickelung der faserigen resp. sklerosierenden Intercellularsubstanz eher vermindert. Mit der nach oben hin zunehmenden Degeneration des Bindegewebes findet man auch die Kerne desselben an einzelnen weniger sklerotischen Stellen der Norm gegenüber leicht vermehrt. Man sieht also hier und da in den mittleren Schichten der Cutis eine geringe Infiltration der von feinen und gröberen hyalinen Fasern durchflochtenen Zwischensubstanz mit runden ovalen und länglichen epitheloiden Kernen, weniger mit kleineren lymphocytenähnlichen Zellen. Viel häufiger und deutlicher aber wie eine geringe mehr diffuse Vermehrung der Bindegewebskerne lassen sich in dem mittleren Drittel der Cutis circumscripte Anhäufungen kleiner und großer Kerne konstatieren und zwar findet man dieselben zunächst in unmittelbarer Nähe der unteren Enden der Aus-

führungsgänge resp. der obersten Teile der Talgdrüsen sowie auch zwischen den Drüsenläppchen derselben. Die Entstehung dieser Bindegewebsproliferationen lässt sich an vielen Stellen in ausgezeichneter Weise erkennen und ist in hohem Grade interessant. Das den Drüsen anliegende und mit denselben parallel laufende Bindegewebe fasert sich auf (cf. Fig. 14d), wodurch weite Spalträume entstehen. Einzelne Talgdrüsen erscheinen dadurch sogar innerhalb des unteren und mittleren Drittels der Cutis von solchem aufgefaserten und dadurch in Bezug auf die Färbung lichter erscheinenden Bindegewebe vollständig umgeben. Unter Aufquellung und Vermehrung der spindeligen Bindegewebskerne erfolgt alsdann die Umwandlung dieses Gewebes in ein aus großen und kleinen Rundzellen bestehendes Granulationsgewebe. Außer kleinen runden und größeren helleren Kernen findet man in demselben auch mehr längliche oder etwas unregelmäßig gestaltete sowie leicht regressiv veränderte Kerne. Dieses den Epithelformationen dicht anliegende fleck- und zugförmig proliferierende Bindegewebe, dessen Protoplasma meist stark durch Vakuolisierung aufgebläht und wie schaumig degeneriert erscheint, wächst hier und da in das Drüsenepithel ein, was sehr leicht gelingt, da das Protoplasma des Epithels gleichfalls einer vakuolären (hydropischen) intra- und intercellulären Degeneration unterliegt und dadurch gelockert ist (s. unten, cf. auch Fig. 2d u. 14c). Es kommen dadurch an circumscripten Stellen des mittleren Drittels der Cutis regelrechte Vermischungen dieser Zellarten und Bilder zustande, die durchaus der Ribbert'schen Darstellung von der ersten Entstehung des Krebses entsprechen.

Aber nicht allein in dem mittleren, sondern auch in dem unteren Drittel der Cutis findet man, wenn auch viel seltener, in der nächsten Umgebung von Drüsenformationen, besonders in den Winkeln und Buchten der Talgdrüsenläppchen, Anhäufungen granulierender Zellen.

Desgleichen sind auch vielfach circumscripte Proliferationen um kleine praecapillare Gefässe herum, diese aber nur in den oberen mittleren Schichten der Cutis, zu konstatieren.

Auch die Genese dieser proliferativen Veränderungen geht aus dem Studium dieser histologischen Bilder klar hervor. Das hier wirksame Toxin nämlich kann, je nach

wechselnder Quantität, Bindegewebe sowohl regressiv wie progressiv verändern. Die Quantität des Toxins in den einzelnen Bindegewebsschichten steht im geraden Verhältnis zu der verschiedenen Blutfülle derselben. Der ausschliesslich regressive Effekt des Toxins ist deshalb, wie wir schon gesehen haben, entsprechend der größten und am längsten dauernden Anhäufung desselben, in dem oberen Drittel der Cutis in nächster Nähe des Oberflächenepithels zu finden. Für den progressiven Effekt ist dagegen ein geringeres und offenbar ein ganz bestimmtes mittleres Maß von Toxin erforderlich. In dem mittleren Drittel der Cutis, wo ja im ganzen schon die Toxinmenge mehr weniger eine mittlere Größe hat, was aus dem Fehlen so starker Stauungen, wie sie sich in den kapillären Erweiterungen des ersten Drittels der Cutis (s. unten) zu erkennen geben und aus dem Umfange der weit geringeren hyalinen Degeneration zu schließen ist, sind aber die Möglichkeiten, daß auf einer bestimmten Bindegewebsstelle nur ein bestimmtes mittleres Maß von Geschwulsttoxin zur Einwirkung kommt, am häufigsten gegeben. Deshalb finden wir auch nur in der oberen Hälfte des mittleren Drittels der Cutis, also nur an bestimmten Stellen derselben, perivasculäre Proliferationen vor. Möglich auch, daß es sich bei diesen perivasculären Zellansammlungen nicht um Proliferationen fixer Bindegewebszellen, sondern um Wucherungen adventitieller, den Endothelien nahestehender Zellen handelt. Neben der mit der Blutfüllung zusammenhängenden und in erster Linie in Betracht kommenden Toxinverteilung werden aber natürlich auch individuelle Verschiedenheiten der Gewebszellen in Bezug auf die größere oder geringere Widerstandsfähigkeit diesem Gewebsgift gegenüber eine Rolle spielen. Von Bedeutung wird hierbei besonders auch das für den Stoffwechsel der Gewebe so wichtige Verhalten der Endothelien sein; von ihrer mehr weniger großen Widerstandsfähigkeit resp. funktionellen Schädigung wird es abhängen, in welchem Grade das Gift auf das nächstgelegene Gewebe zur Einwirkung kommt. Betreffend ferner die Granulationsheerde, welche sich den Drüsenformationen an- und zwischenlagern, ist in Betracht zu ziehen, daß das durch Circulationsstörungen zur Krebsentartung disponierte, also nicht mehr völlig normale Epithel

zu dem hier wirksamen carcinomatösen Geschwulsttoxin natürlich eine größere Avidität hat, wie das Bindegewebe, resp. von demselben mehr aufzunehmen und zu verarbeiten imstande ist. Diese Toxinattraction von seiten des Epithels kann auf die Toxinverteilung im Bindegewebe von Einfluß sein und zwar in der Art, daß dadurch je nach der vorhandenen Blutfülle resp. Toxinmenge des Ortes für bestimmte, an und zwischen Epithelformationen gelegene Bindegewebsstellen sowohl eine Entlastung von dem Gewebsgift, wie gelegentlich auch eine Belastung mit demselben resp. eine verstärkte Durchströmung resultieren kann. Wird infolge dieser Affinitätsverhältnisse eine Bindegewebsstelle von einer bestimmten mittleren Toxinmenge durchströmt, so ist eine Proliferation des Gewebes die Folge. Eine Entlastung spielt offenbar eine Rolle bei den zug- und fleckweisen Granulationsheerden, die den unteren Teilen der Drüsenausführungsgänge angelagert sind und in der Nähe resp. noch mehr weniger innerhalb der stärksten hyalinen Degeneration liegen. Dafür, daß solche entlastenden Affinitätsverhältnisse tatsächlich bestehen, spricht auch, daß bei der Färbung nach van Gieson fast nur das in der Nähe von Drüsenformationen und zwischen Drüsenläppchen gelegene Bindegewebe eine mehr weniger normale Fuchsinfärbung zeigt. Besonders deutlich zeigt sich eine Entlastung auch an dem von der Degeneration verschont gebliebenen unmittelbar unter dem Oberflächenepithel liegenden schmalen Bindegewebsstreifen. Hier ist sogar die Entlastung von dem Toxin eine vollkommene, was daraus hervorgeht, daß dieser Streifen nicht nur von der hyalinen Degeneration verschont geblieben ist, sondern auch kaum Ansätze einer Proliferation des Bindegewebes und nicht einmal überall eine Aufquellung der spindeligen Bindegewebskerne zeigt. Offenbar hat dieses darin seinen Grund, daß an diesem Streifen die Blutgefäße ihr Ende erreichen und die Toxinmenge, welche die engen subepithelialen Lymphspalten und Lymphkapillaren dieses Streifens aufnehmen können, von dem (speciell auch durch die direkte Einwirkung chronischer Reize) besonders stark disponierten begierigen Oberflächenepithel sofort in Anspruch genommen wird. Auch die diesen Streifen passierende Toxinmenge muß infolge der mit der starken hyalinen Degeneration

des oberen Drittels der Cutis zunehmenden Verödung der kapillären Gefäße eine immer geringere werden. Eine Belastung, eine stärkere Durchströmung mit Toxin kommt als Ursache circumscripter Bindegewebsproliferationen mehr in den unteren mittleren und untersten Schichten der Cutis in Frage. Man kann hier solche Attraktionen des toxischen Saftstromes durch das Drüsenepithel direkt an einer Aenderung der Verlaufsrichtung des an diesen Stellen zunächst immer aufgefaserten Bindegewebes erkennen. Während für gewöhnlich die Anordnung der Bindegewebsfasern um die Drüsenformationen eine parallele resp. konzentrische ist, nehmen dieselben und mit ihnen die spindeligen z. T. bereits aufgequollenen Kerne einen schrägen und direkt auf das Drüsenepithel senkrecht gerichteten Verlauf an; dieses immer an Stellen, an denen dann auch die weiter unten zu beschreibenden Epithelwucherungen und spindeligen gegen das Bindegewebe pallisadenförmig vordringenden Epithelzellen bereits deutlich sichtbar sind (s. unten). Es kann also durch solche Attraktionen auf eine in bestimmter Weise zwischen reichlichem Epithel gelagerte z. B. interacinöse Bindegewebsstelle eine größere Menge Toxin, als der Verteilung in der Umgebung entspricht, zur Einwirkung gelangen und damit für dieselbe das zur Proliferation nötige mittlere Maß von Toxin erreicht werden.

Uebrigens können diese vereinzelt festzustellenden mehr weniger tiefliegenden, die Nischen und Septen der Talgdrüsen einnehmenden Granulationsheerde auch direkt durch leichte lokale Stauungen der überaus zahlreichen Gefäßchen entstehen, die in dem die einzelnen Drüsenläppchen umspinnenden und sie durchziehenden interstitiellen Bindegewebe verlaufen, wodurch ja auch eine vermehrte Menge Toxin zur Stelle geschafft werden kann und wobei von Bedeutung sein mag, daß diese Gefäße überaus fein sind und schon mäßige Aufquellung der Endothelien eine Verlegung derselben bewirken kann. Man findet jedenfalls diese feinen kapillären Gefäße häufig durch aufgequollene Endothelien vollständig verschlossen. Der erste Anstoß zu diesen Stauungen kann durch die hier eben beginnende Aufquellung und hyaline Entartung des lockeren Bindegewebes gegeben werden. Auch hängen ja die die Talgdrüsen umspinnenden Gefäßchen mit dem sog. sub-

papillären Netz zusammen, das hier zum großen Teil verödet ist, welcher Umstand gleichfalls leichte circumscripte Stauungen und damit diese Bindegewebsproliferationen hervorrufen kann. Auch Sekretverhaltungen der Talgdrüsen können schließlich circumscripte Stauungen in dem umgebenden Bindegewebe zur Folge haben.

Nur an einigen ganz circumscripten Stellen sieht man auch im oberen Drittel der Cutis inmitten der stärksten regressiven Metamorphosen proliferierendes Bindegewebe in die Nähe des Oberflächenepithels treten, resp dasselbe erreichen. In einem dieser Fälle dringen die jungen Bindegewebszellen sogar zwischen das Epithelgewebe ein und vollenden die durch Vakuolisierung (s. unten) des Protoplasmas eingeleitete Auflockerung und Lösung des epithelialen Zellverbandes, wodurch auch an einer circumscripten Stelle des Oberflächenepithels ein Bild zu Gesicht kommt, das der Beschreibung Ribbert's von der ersten Entstehung des Carcinoms durchaus entspricht. Auch diese im Bereich der stärksten regressiven Bindegewebsveränderungen liegenden Proliferationen, die, wie gesagt, in der großen Zahl von weit über 300 Serienschnitten nur einige Male festzustellen sind, finden darin ihre Erklärung, daß das Bindegewebe bis an das Epithel durch in der Nähe gelegene Drüsenausführungsgänge eine Entlastung erfahren hat, oder bessere Abflußverhältnisse nur einen mittleren Grad von Blutüberfüllung und consecutiver Endothelschädigung aufkommen ließen.

Aus dem Studium dieser einzelnen Bindegewebschichten geht also hervor, daß die Toxinverteilung keine gleichmäßige ist und daß neben vorzugsweise degenerativen Bindegewebsveränderungen auch progressive entstehen können, wenn die Toxinmenge einen bestimmten mittleren Grad erreicht, was an circumscripten Stellen der Fall und im besonderen abhängig ist von der Blutverteilung und von durch Circulationsstörungen geschaffenen Affinitätsverhältnissen des epithelialen Gewebes zu dem Toxin (s. unten).

Was den Kerngehalt der dicht unter dem Oberflächenepithel gelegenen stärksten hyalo-colloiden Degeneration anbetrifft, so erscheint derselbe hier und da etwas vermehrt. Bei genauerem Zusehen erkennt man aber, daß es sich bei dieser Vermehrung meist nur um die gewucherten und ge-

quollenen Endothelien der noch übrig gebliebenen Kapillaren und feinen Gefäße handelt. Man erkennt dieselben an den protoplasmareichen und bläschenförmigen Zellen resp. Kernen und an der zugförmigen resp. verzweigten Anordnung. Von diesen Kernen abgesehen findet man im allgemeinen entweder nur die normal zu erwartende Anzahl von Kernen oder noch öfter eine deutliche Verminderung. Die große Mehrzahl dieser Kerne erscheint epitheloid, z. T. aber auch nur mehr weniger unregelmässig aufgequollen, vielfach auch regressiv verändert. Nicht selten sind in den Kernen Vakuolen sichtbar. An den älteren Stellen der hyalinen Gewebsentartung sieht man nur noch ihre Schatten; vielfach fehlen hier sogar Kerne in mehr oder weniger großer Ausdehnung überhaupt gänzlich. Man findet auch Stellen, an denen sich in dem ersten Drittel der Cutis noch der erste Beginn der regressiven Veränderungen deutlich verfolgen läßt; das eosinrot gefärbte Bindegewebe ist hier wie mit feinsten und weniger feinen grauen (hyalinen) Fäden resp. staubförmigen Körnchen, welche die Querschnitte dieser Fäden darstellen, mehr weniger dicht und gleichmäßig durchsetzt. Auch das Studium solcher Stellen zeigt nur die gewöhnliche Zahl der zu erwartenden Bindegewebskerne. (cf. Fig. 4.) Allerdings gibt es auch einzelne stark sklerotisch veränderte Stellen besonders des Randes der erkrankten Hautpartie, an denen die Degeneration des Zwischengewebes erst ein mittleres Maß erreicht hat und mehr eine gleichmäßig diffuse wie eine netzartige und fädige ist. An solchen Stellen sieht man noch spindelförmige, also nicht oder kaum aufgequollene Bindegewebskerne, neben solchen, die mehr oder weniger unförmlich aufgequollen und verklumpt erscheinen. Letztere sind in der Mehrzahl vorhanden und bilden sogar in etwas von dem Oberflächenepithel entfernteren Lagen dichte klumpige Haufen. Diese progressiven Kernveränderungen stellen sich wie Ansätze und Uebergänge zu den in dem obersten Drittel der Cutis vereinzelt vorkommenden ausgesprochenen Proliferationen dar.

Proliferative Vorgänge sind also auch innerhalb dieser überall sofort in die Augen springenden hochgradigen degenerativen Veränderung des Bindegewebes des ersten Drittels der Cutis nicht zu verkennen. Dieselben zeigen sich an den im all-

gemeinen zwar nicht vermehrten, aber doch progressiv veränderten Kernen sowie auch in deutlichen, wenn auch nur vereinzelt vorkommenden circumscripten Wucherungsvorgängen der fixen Bindegewebszellen. Diese progressiven Reaktionen gewinnen an Umfang in dem zweiten Drittel der Cutis, wo stellenweise Proliferationen und Degenerationen des Bindegewebes sich die Hand zu reichen scheinen und neben einander herlaufen.

Es handelt sich also bei diesen an sich gegensätzlichen Prozessen nur um verschiedene, durch lokale und andere Verhältnisse bedingte Grade der Reaktion gegen ein und dasselbe Gewebsgift. Diese Auffassung geht nicht allein mit großer Deutlichkeit aus dem genauen Studium der einzelnen Cutisschichten hervor, sondern findet auch des weiteren noch in dem analogen Verhalten nicht allein der Gefäße, sondern auch der Epithelien eine Stütze. Auch diese zeigen progressive und regressive Veränderungen neben einander her, nur mit dem Unterschied, daß bei ihnen gerade umgekehrt die progressiven Veränderungen bei weitem gewisse regressive überwiegen.

Was die Gefäßveränderungen und zunächst die Kapillaren anbetrifft, so ist schon bemerkt worden, daß das Endothel derselben sich meist in Schwellung und Wucherung befindet. Normalerweise bestehen die Kapillaren bekanntlich nur aus platten, häutchenförmigen Gebilden, deren Protoplasma wie ein ganz schmaler kaum sichtbarer Saum erscheint. Hier ist das Protoplasma des Endothels der Kapillaren und auch der präcapillaren Gefäße aufgequollen und bildet eine deutliche protoplasmatische Gefäßwand, die sich mit Hämatoxylin-Eosin rotviolett, blauviolett und, wenn regressiv verändert, blauschwarz bis schwarz gefärbt hat (cf. Fig. 3). Hochgradige Gefäßveränderungen der letzteren Art sind besonders in den tieferen resp. mittleren Schichten der Cutis auffällig, wo die hyaline Degeneration des Bindegewebes noch nicht eine so starke und die rote Eosinfärbung noch vorherrschend ist. Einzelne derselben machen auf den ersten Blick den Eindruck unvermittelt im Gewebe liegender fast wie etwas fremdartiges erscheinender schwarzer Ringe. Erst starke Vergrösserung und der hier und da zu konstatierende Blutkörpercheninhalt lässt sicher erkennen, daß es sich um Gefäße handelt. Die

Endothelkerne derartiger hochgradig veränderter Gefäße sind nur noch als von dem Protoplasma nicht mehr zu unterscheidende halbkugelige und buckelförmig in das Lumen vorspringende Prominescenzen zu erkennen. An den weniger stark progressiv resp. regressiv veränderten feinsten und feinen Gefäßen sieht man alle Uebergänge zu diesen Metamorphosen. Die bläschenförmigen Kerne liegen dabei entweder noch innerhalb der protoplasmatischen rot- oder blauvioletten Wand oder springen halbkugelig in das Lumen hervor. Bei stärkerer Vermehrung und Wucherung, mit der häufig eine mehr oder weniger starke Dilatation Hand in Hand geht, drängt sich das Endothel gleichsam, erscheint z. T. desquamiert und liegt unregelmäßig neben und über einander. Bemerkenswert ist, daß nicht selten in demselben Gesichtsfeld verschiedene Grade dieser Gefäßveränderungen zu erkennen sind, daß man also feinste Gefäße mit noch ziemlich normalen Endothelien neben solchen mit stark progressiv resp. auch regressiv veränderter Wand findet. Diese Verschiedenheiten lassen sich leicht aus einer verschiedenen Widerstandsfähigkeit des Protoplasmas gegen das hier in Frage kommende Toxin erklären, für deren Vorhandensein ja nicht allein das Verhalten der Intercellularsubstanz, in der auch nicht alle Fibrillen mit einem Male degenerieren, sondern auch, wie wir später sehen werden, dasjenige des Epithels spricht. Noch mehr aber dürfte auch hier wieder die Gunst resp. Ungunst lokaler Verhältnisse eine Rolle spielen. So wird das Endothel von Kapillaren und feinen Gefäßen der Toxinwirkung stärker und leichter verfallen, in denen infolge Verödung anderer nächster Verbindungen Stauungen zustande gekommen sind.

An die Besprechung dieser Veränderungen feiner und feinster Gefäße ist diejenige der schon oben erwähnten aus Kapillaren hervorgegangenen starken Erweiterungen anzuschließen, die in der Nähe des Oberflächenepithels inmitten der stärksten hyalinen Bindegewebsdegenerationen zu finden sind, vielfach regelrechten kavernösen Bluträumen gleichen und einen großen Teil eines Talgdrüsenzwischenraumes einnehmen können. Auch das Endothelium dieser, wie schon bemerkt, durch Verödung zahlreicher Kapillaren und konsekutive Stauung hervorgerufenen Erweiterungen ist fast überall stark

aufgequollen und vermehrt. Die meisten dieser Bluträume zeigen sogar eine mehrschichtige eigene Wand, die von epitheloiden polymorphen, oft etwas unregelmäßig gelagerten z. T. leicht regressiv veränderten Endothelien aufgebaut wird und durch ihren überwiegend progressiven Charakter sowie durch eine mehr bräunlichrote Färbung in deutlichem Gegensatz steht zu dem mehr weniger retrahierten stark regressiv veränderten blaugrauen und vielfach ganz kernlosen Gewebe der nächsten Umgebung. Aus den obersten Zellen der gewucherten Masse wird meist wieder ein mehr weniger vollkommenes abschließendes flaches Endothel erzeugt. Oft springt dasselbe aber auch halbkugelig in das Lumen vor oder präsentiert sich hier und da wie ein kubischer epithelähnlicher Belag. Aehnliche progressive Veränderungen der Gefäßwandungen findet man auch an anderen feinen eine cirkuläre Muskelschicht aufweisenden Gefäßen bis in das subcutane Fettgewebe hinein. Es ist immer wieder das gewucherte aufgequollene, kugelig vorspringende oder undeutlich kubisch hier und da sogar ausgesprochen cylindrisch erscheinende Endothel, welches in die Augen fällt. Nicht selten zeigen derartige Gefäße eine bedeutende, hauptsächlich aus einer Wucherung des Endothels hervorgegangene und häufig nach einer Seite stärker entwickelte Wandverdickung, die eine mehr oder weniger starke Beeinträchtigung des Lumens verursacht. In einigen derselben erscheinen die gewucherten Endothelien, unter Verdrängung des Kerns zur Seite, blasig aufgetrieben. Vereinzelt sieht man auch anstatt des Lumens nur noch einen ganz schmalen mehr weniger unregelmäßig gestalteten Spalt, in dem gewuchertes und abgelöstes Endothel sichtbar ist. Die am stärksten veränderten Gefäße dieser Art findet man in nächster Nähe resp. innerhalb der am weitesten vorgeschrittenen Degeneration des Bindegewebes, also noch im ersten Drittel der Cutis. Ihr Durchmesser kann die Dicke eines über mittelstarken Talgdrüsenausführungsganges erreichen, woraus hervorgeht, daß auch sie erst eine bedeutende Erweiterung erfahren haben, bevor sie in so hohem Grade einem obliterierenden Prozeß unterlagen. Einzelne dieser dilatierten und hochgradig veränderten, durch die Endothelproliferation fast solide aus-

gefüllten Gefäße lassen sogar Umwandlung der Endothelien in Fibroblasten, Vascularisation und fibröse Metamorphose erkennen, Erweiterungen und Veränderungen wie Aufquellung des Endothels zeigen auch die Lymphgefäße, jedoch nicht annähernd in dem hohen Grade, wie die Blutgefäße.

Aus allen diesen Gefäßveränderungen läßt sich, ebenso wie aus der Beschaffenheit und Lokalisation der beschriebenen Bindegewebsdegeneration, ohne weiteres erkennen, daß hier ein im Blute kreisendes Toxin zur Einwirkung gekommen ist.

Uebergehend zu den Epithelveränderungen, ist auch bei diesem durch Neuerkrankung entstandenen Carcinom II zunächst zu bemerken, daß das Oberflächenepithel in gerader Linie dem Bindegewebe aufsitzt, eine Papillenbildung also, wie häufig an Stellen der Gesichtshaut, fehlt. Nur in einer kleinen Reihe von Serienschnitten findet man an circumscripter Stelle auch interpapilläre Epitheleinsenkungen. Letztere erscheinen stark gewuchert und zeigen die hier zu beschreibenden Veränderungen gleichfalls in ausgesprochenster Weise. Ich lege jedoch mit Absicht den folgenden Feststellungen nur papillenfreie Partien zu Grunde, weil die anatomische Einfachheit solcher Stellen die hier interessierenden Veränderungen, wie mir scheint, noch deutlicher und klarer hervortreten läßt. Das Epithel verhält sich gegen das sich im Bindegewebe so deutlich dokumentierende Gewebsgift in Bezug auf den Grad der Veränderungen ziemlich verschieden, was offenbar abhängig ist von Cirkulationsverhältnissen, resp. von der Toxinmenge, die an das Epithel gelangt sowie auch von der Individualität der Zellen und der durch die veranlassenden Ursachen geschaffenen stärkeren oder geringeren Affinität derselben zu dem Geschwulstgift (s. unten). Es gibt Stellen, an denen die hier zu beschreibenden Veränderungen starke Fortschritte gemacht haben, und wieder andere Stellen, wo das Epithel noch in guter Ordnung und auf den ersten Blick wie unverändert erscheint. Im allgemeinen erkennt man aber doch, daß die Stärke der Epithelveränderungen resp. -Wucherungen im geraden Verhältnis zu der Stärke der regressiven Metamorphose des Bindegewebes steht. In guter Ordnung und bei schwacher Vergrößerung mehr weniger unverändert findet man das Epithel besonders an solchen Stellen, an denen zugleich

auch der schmale normale von der Degeneration verschont gebliebene Bindegewebsstreifen besonders regelmäßig und schön in die Erscheinung tritt. Bei genauerem Hinsehen resp. bei starker Vergrößerung sind aber auch an solchen Stellen typische, auf das deutlichste hervortretende Epithelveränderungen zu konstatieren. Zunächst zeigt sich hier in dem Protoplasma einzelner Zellen der Basalschicht eine gleichmäßig feinste Vakuolisierung, wodurch dieselben wie feinblasig aufgetrieben erscheinen und die cylindrische Gestalt der Basalzellen in eine unregelmäßige resp. runde Form umgewandelt wird. Dieselben dehnen sich dabei in die Breite, drängen die benachbarten Zellen zur Seite und quellen vielfach so stark nach der Tiefe hin vor, daß sie bis zur Hälfte von Bindegewebe umgeben werden. Es zeigt dadurch die gerade scharfe Linie, in der Epithel und Bindegewebe zusammentreffen, kleine Ausbiegungen und Unregelmäßigkeiten, womit der erste Anfang zu einer Grenzverschiebung des Epithels gegen das Bindegewebe gegeben ist. (Fig. 6.) Gegenüber dem blauviolett gefärbten Protoplasma der benachbarten Epithelien fallen solche Zellen außer durch die veränderte Form durch ihr wie aufgehelltes feinschaumiges Protoplasma in die Augen. Befindet sich Pigment in solchen Zellen, so gibt die gleichmäßige Verteilung desselben dem feinblasigen Protoplasma ein schmutzig-hellbraunes Aussehen. Derartig veränderte Zellen findet man auch vereinzelt in höheren Lagen vor. Hier und da sieht man auch in besonders stark aufgeblähten bezw. hypertrophischen Zellen aufgequollene mehr oder weniger regressiv veränderte übergroße Kerngebilde (Riesenkerne) oder auch zwei Kerne resp. eine Anzahl von Kernen liegen (vielkernige Epithel-Riesenzellen Fig. 7). Zwei und mehrere Kerne findet man übrigens vereinzelt auch in Epithelien, deren Protoplasmaleib noch nicht vakuolär degeneriert erscheint; die Teilung dieser Kerne ist eine amitotische. Mit dieser den ersten Beginn der Epithelveränderungen darstellenden Zellmetamorphose kombiniert sich vielfach eine andere, die besonders an denjenigen Zellen auffällt, die nur mit einem Protoplasmafuß in die Basalschicht hineinreichen und mit dem Hauptteil des Zellkörpers mehr weniger schon der zweiten und auch der dritten Zellreihe angehören.

Solche Epithelzellen erscheinen zu langen senkrecht gestellten cylinder- resp. spindelförmigen Zellgebilden ausgezogen; ihre bläschenförmigen Kerne nehmen dementsprechend eine langgestreckte, den Kernen glatter Muskelfasern ähnliche Form an und erscheinen sehr dunkel. Ist in den Zellen Pigment vorhanden, so hat sich dieses vor der meist stärkeren vakuolären Degeneration des unteren Teiles der Zelle in die vom Bindegewebe abgewandten Pole retrahiert. An einzelnen Stellen, an denen sich diese Zellveränderungen in größerer Zahl finden und in den Vordergrund treten, gewinnt das Epithel in seinen unteren Schichten ein pallisadenförmiges Aussehen; die Zellen scheinen wie angezogen und im Begriff gegen das Bindegewebe vorzurücken. Auch von noch höheren Schichten her sieht man hier und da überaus langgestreckte und stellenweise fast das ganze verdickte Epithelstratum durchsetzende spindelförmige Zellen in Zügen dem Bindegewebe zustreben resp. bestrebt, einen Zellfortsatz in die Basalschicht vorzuschieben, wodurch die Stachelschicht ein ganz anderes Aussehen erhält. (cf. Fig. 9 und 10.) An Stellen, wo sich in der Basalschicht viele rundlich-polygonale aufgeblähte Zellen finden und sich die langausgezogenen Zellen der 2. und 3. Schicht mit ihren Ausläufern dazwischendrängen, hat die Zellanordnung dieser Schichten Aehnlichkeit mit einem „mehrreihigen“ Epithel.

Man hat, wie gesagt, bei der Betrachtung dieser Bilder direkt den Eindruck, als würden Zellen der Stachelschicht von dem Toxin an- und dadurch zu langen spindeligen Zellen ausgezogen. Es dürfte aber bei diesen Zellkonfigurationen, außer der offenkundigen und starken Avidität der Epithelzellen zu dem Geschwulsttoxin auch der durch die Wucherung des Oberflächenepithels und besonders durch die vakuoläre Degeneration veränderte und gesteigerte Gewebsdruck eine Rolle spielen (cf. unten Carzinomkörper in Ca. I). Die weitere Veränderung geht nun von den durch feinste Vacuolisierung aufgeblähten Zellen aus in der Art vor sich, daß in der Nähe des Kernes die feinen Vakuolenwände zerreißen resp. zerfallen und der zumeist geschrumpfte hyperchromatische Kern, an dem häufig noch fädige und körnige Protoplasmareste hängen, in einen anscheinend leeren Raum zu liegen kommt. Häufig erscheint der Rand des Kernes wie gezähnt, was darin seine Erklärung

findet, daß etwas größere Vakuolen auf seiner Oberfläche überall gleiche Eindrücke erzeugt haben. Nicht immer ist aber die Vakuolisierung des Protaplasmas eine so gleichmäßige und nicht immer bleibt der Kern in der Mitte der Zelle. An der einen oder anderen Seite des Protoplasmaleibes finden sich häufig ein oder mehrere Vakuolen, die die übrigen an Größe weit übertreffen. Indem dieselben immer größer werden, drängen sie den Kern mehr und mehr zur Seite und gestalten ihn zu einem sichelförmigen Gebilde. Auch üben häufig zwei oder mehrere größere Vakuolen in mehr oder weniger verschiedener Richtung auf den Kern ihre Pression aus, wodurch die mannigfachsten Konfigurationen und Deformierungen desselben zustande kommen. Derartige stark zusammengedrückte und deformierte Kerne erscheinen immer sehr chromatinreich.

Bei dicht neben einander liegenden großen Vakuolen kann man oft deutlich die eben eingetretene Zerreißung der überaus feinen Scheidewände konstatieren. Vakuolenbildung findet man auch vielfach in sehr ausgedehntem Maße in den Intercellularlücken, welche dadurch oft zu weiten Räumen umgewandelt werden. Die Intercellularbrücken, die dabei eine Ueberdehnung erfahren, zerreißen, worauf sich das Protoplasma solcher Zellen von den Nachbarzellen retrahiert resp. zerfällt. Besonders aber bedingt die Vergrößerung der intracellulären Vakuolen bald ein Zerreißen und körnig-fädigen Zerfall der entsprechenden Stelle der Zellkörpercircumferenz. Der Zusammenhang mit den benachbarten Zellen erscheint deshalb bald in mehr oder weniger großem Umfang aufgehoben resp. nur noch durch fädige und körnige Teile der zerrissenen Vakuolenwände vermittelt. Am häufigsten beginnt in der Basalschicht diese excentrische Lösung durch Vakuolisierung auf der rechten oder linken Seite des Kernes, wodurch der meist sichelförmig konfigurierte sehr chromatinreiche Kern in zu dichte Nähe einer der nächsten Zellen gerückt wird. Mit weiterem Fortschritt des Protoplasmazerfalles geht auch die letzte Verbindung auf der entgegengesetzten feinvacuolisierten Seite des Protoplasmaleibes verloren und zwar besonders leicht, wenn auch in der benachbarten Zelle derselbe Prozeß vor sich gegangen ist; der stark deformierte mehr weniger mit fädigen und körnigen Protoplasmaresten behangene Kern ist damit aus

dem organischen Zellverband heraus. Auch nach anderen Richtungen gehen diese Verdrängungen des Kernes oder auch einer ganzen Zelle vor sich. So kann man häufig sehen, wie eine durch feinste oder auch gröbere Vakuolisierung aufgeblähte Basalzelle oder ein stark deformierter Kern einer solchen durch eine oder mehrere große am distalen Pol gelegene inter- bezw. intracelluläre Vacuolen aus der Basalschicht hinausgedrängt resp. direkt in das Bindegewebe hineingedrängt wird. Mit eintretendem Zerfall der Vakuolenwände entsteht ein unregelmäßiger halbmondförmiger Spalt zwischen dem übrigen Epithel und der vakuolär veränderten Basalzelle, womit die Isolierung der letzteren mehr weniger perfekt wird. (cf. Fig. 6 und 7). Auch das entgegengesetzte Vorkommnis findet sich ebenso häufig, daß nämlich unter dem Kern eine größere Vakuole entsteht, an Ausdehnung gewinnt, den Kern nach oben resp. oben seitwärts verdrängt und ihn dadurch aus seiner normalen Lage bringt.

Diese Vakuolisierung des Protoplasmas findet man nun mehr weniger überall auch in den höheren Schichten, vielfach bis in die Körnerschicht hinein. In den höheren Schichten ist die Entwickelung dieser Protoplasmaveränderung ganz besonders gut zu erkennen und zu studieren. In der Basalschicht geht die Vakuolisierung, offenbar infolge der großen Nähe des Geschwulsttoxins, vielfach überstürzt vor sich. Man sieht deshalb an den meisten Zellen mehr weniger das Endstadium dieser degenerativen Protoplasmaveränderung, d. h. den stark deformierten, von fädigen und körnigen Protoplasmaresten umgebenen, aus der normalen Lage gedrängten Kern. In den mittleren und höheren Schichten geht aber dieser Prozeß infolge der schwächeren Wirkung des Toxins langsamer vor sich, was schon daran zu erkennen ist, daß es sich hier nicht um eine allgemeine feinste und weniger feine Vakuolisierung des Protoplasmas handelt, sondern daß meist nur eine oder doch nur eine kleine Zahl von Vakuolen in einem Zellleibe sichtbar ist. Auch tritt aus demselben Grunde und vielleicht auch z. T. infolge des hier völlig gleichartigen Gewebsdruckes die Lösung der einzelnen Zellen aus dem Zusammenhang nur selten ein. Die Vakuolen treten hier meist in der nächsten Nähe des Kernes auf und beginnen,

auch noch so klein, den großen, ovalen bläschenförmigen Kern sogleich einzudrücken und zu deformieren. Immer größer werdend, drängen sie denselben ganz zur Peripherie und komprimieren ihn zu einem sichelförmigen bis ganz platten Gebilde. Wird ein derartiger Kern von der konvexen Seite angeschnitten, so kann es scheinen, als wenn eine Vakuole in demselben vorhanden ist. Geht der Schnitt nur durch die Randteile des schalenförmig komprimierten Kerngebildes, so erscheint die Kernmasse im Schnitt an zwei gegenüberliegenden Stellen verteilt. Zwei von entgegengesetzten Seiten wirkende Vakuolen deformieren den Kern zu einer biconcaven Scheibe, mehrere Vakuolen in entsprechender Weise anders, also Deformierungen der Kerne zu allen möglichen Figuren. Auch eine Vakuolisierung der Kerne selbst kommt vor, wie ich jedenfalls bei Carcinom I sicher konstatieren konnte.

Hier und da findet man auch aufgequollene vollkommen hyalin degenerierte Epithelzellen mit und ohne Kernreste (cf. Fig. 8), welche sich mehr oder weniger leuchtend rot gefärbt haben und durch diese Affinität zu dem Eosin deutlich in die Augen fallen.

Vielfach scheint gleich von Anfang an ein freier Raum zwischen Kern und Protoplasma zu entstehen. Bei genauer Einstellung findet man aber auch hier noch meist feinste Fäden zwischen Protoplasma und Kern ausgespannt, die offenbar Vakuolenwänden angehören und nur sehr frühzeitig zerreißen. Auch die Bildung von Vakuolen zwischen den einzelnen Intercellularbrücken kann man hier besonders schön und deutlich verfolgen (Fig. 7.)

An einigen circumscripten Stellen des Oberflächenepithels ist diese Vakuolisierung des Zellprotoplasma so stark, daß bis in die höheren Schichten hinein die blasig-schaumig aufgetriebenen, vielfach nur noch eine Art Zellmembran darstellenden Protoplasmaleiber schließlich nur noch ein feines spongioides Netzwerk bilden, in welchem die fast nackten mehr oder weniger deformierten Kerne liegen [schaumige oder besser wabenartige (hydropische) Degeneration.] Eine derartige Veränderung wird durch Fig. 11 illustriert. Man sieht hier, wie das vakuolär degenerierte Epithel zahlreiche Wucherungen treibt.

Da dieselben direkt nach unten hin an dem starren hyalin degenerierten Bindegewebe einen zu starken Widerstand finden, verbreiten sie sich nach rechts hin innerhalb des schmalen von der hyalinen Degeneration verschont gebliebenen Bindegewebsstreifen. Die am meisten nach rechts gelegene blasige Epithelwucherung verbindet sich innerhalb dieses Streifens mit ähnlich verändertem von rechts her wuchernden Epithel an der Stelle d.

Ganz die gleichen Veränderungen findet man auch an dem Talgdrüsen und Haarbalg-Epithel und zwar entsprechend der größten Toxinanhäufung am ausgesprochensten an denjenigen Teilen derselben, welche in den am stärksten degenerierten Bindegewebsschichten liegen. Dort, wo in nächster Nähe der Talgdrüsen die proliferativen Veränderungen des Bindegewebes, von denen oben gesprochen wurde, bestehen, erscheint der geschlossene Verband des Drüsenepithels durch besonders starke intra- und intercelluläre Vakuolisierung sowie (sekundär) auch dadurch, daß das Granulationsgewebe in das Drüsengewebe einwächst, mehr weniger gelockert und gelöst. Oft ist die gegenseitige Durchdringung von Epithel- und Bindegewebszellen eine so ausgesprochene, daß es nicht möglich ist, eine Grenze zwischen den beiden Gewebskomponenten zu finden. (cf. Fig. 2 d.) Vereinzelt sieht man deutlich bereits völlig aus dem Zusammenhang gekommene Gruppen von Epithelzellen in dem schmalen Granulationsgewebe liegen. [cf. Fig. 14, wo an einem Talgdrüsenausführungsgange eine große längliche Epithelzellengruppe, die entsprechend der geringeren Toxinmenge der mittleren Cutisschichten weniger anaplastisch erscheint, als von der Oberfläche her vordringendes Epithel, im Begriff ist, sich zu isolieren. Die Loslösung derselben wird begünstigt durch das proliferierende und nur geringe Widerstände darbietende Bindegewebe, im Gegensatz zu den in Fig. 12 und 13 (d) abgebildeten vom Oberflächenepithel aus vordringenden Epithelzellengruppen, denen viel bedeutendere Widerstände entgegenstehen. (s. unten.)] Hier also, am etwas tiefer gelegenen und dadurch einer geringeren Toxinmenge ausgesetzten Drüsenepithel entsprechen, wie schon oben bemerkt, die histogenetischen Verhältnisse ganz den Ribbert'schen Feststellungen in Bezug auf beginnende Krebse.

Besonders interessant sind Stellen in der unteren, hier und da auch in der oberen Hälfte des mittleren Drittels der Cutis, wo besonders in den Nischen und Buchten der Talgdrüsenläppchen starke Toxinattraktion von seiten des Drüsenepithels besteht. Außer der vakuolären Degeneration und auch mäßigen Wucherung des Epithels sieht man an solchen Stellen in deutlichster und instruktivster Weise die Umwandlung der peripheren Keimzellenschicht des auskleidenden Epithels der Follikel in langgestreckte spindelige, gegen das Bindegewebe pallisadenförmig vordringende Zellen, während, wie schon Seite 22 ausgeführt, das Bindegewebe infolge der durch Attraktion vermehrt zuströmenden Toxinmenge im Begriff ist, aufzufasern, entsprechend dem toxischen Saftstrom einen gegen das Epithel mehr weniger senkrecht gerichteten Verlauf anzunehmen und zu proliferieren.

Auch die Schweißdrüsen lassen hier und da eine Vakuolisierung des Protoplasmas und eine Deformierung des Zellkerns erkennen. Entsprechend der tiefen Lage dieser Gebilde sind diese Veränderungen aber nur angedeutet.

An mehr weniger circumscripten Stellen haben nun am Oberflächenepithel diese Veränderungen bedeutende Fortschritte gemacht. Mit einer stärkeren Lockerung und Mobilisierung des Zellverbandes durch feinste und gröbere Vacuolisierung der Protoplasmaleiber und in den Intercellularlücken, nicht nur in der Basalschicht, sondern auch in den dieser zunächst gelegenen Schichten, ist eine deutliche Vermehrung der Zellen bezw. der mit Protoplasmaresten behängten, geschrumpften, meist stark deformierten und chromatinreichen Kerne zu konstatieren. Ueberhaupt erscheint an solchen Stellen die Epidermis im ganzen verdickt oder auf einer kurzen Strecke in das Bindegewebe bauchig vorgewuchert. Auch das weitere Vordringen des Epithels resp. einzelner Zellen und Zellgruppen in die Tiefe ist an solchen Stellen deutlich zu erkennen. Hierbei bedarf es wohl nur des Hinweises auf die beigegebenen naturgetreuen Zeichnungen (Fig. 12 und 13), um zu zeigen, daß das hier zu beobachtende Tiefenwachstum jede andere Deutung ausschließt. Ein anderer Wachstumsmodus ist eben garnicht denkbar, da man das Eindringen des Epithels in das Bindegewebe fast zu sagen mit den Augen verfolgen kann; auch ist dasselbe, wie schon bemerkt, auf

mehr oder weniger langen Strecken, in den ersten Anfängen sogar fast an jeder Stelle des $1^1/_2$ cm langen Hautstückchens unter ganz denselben Veränderungen von Protoplasma und Kern zu konstatieren. Zudem erscheint eine andere Wachstumsart, etwa durch Heranwachsen und sekundäre Vereinigung oder durch Verschleppungen krebsiger Wucherungen schon deshalb völlig ausgeschlossen, weil es sich hier um eine durchaus anfängliche Krebsbildung handelt und Krebswucherungen der Tiefe, abgesehen von den an einigen Stellen zu konstatierenden kleinen Epithelgruppen, die innerhalb der schmalen, den Talgdrüsenausführungsgängen dicht anliegenden Bindegewebsproliferationen gelegen sind und die, wie Fig. 14 unzweifelhaft erkennen läßt, von dem Drüsenepithel stammen, überhaupt nicht bestehen. Ein Tiefenwachstum, wie es die Fig. 11 zeigt, wo das stark schaumig degenerierte, in die Tiefe wachsende Epithel dem Widerstand der starren hyalinen Degeneration des Bindegewebes gegenüber nach der Seite hin ausweicht und sich entlang dem Oberflächenepithel innerhalb des von der Degeneration verschont gebliebenen schmalen Bindegewebsstreifens vorschiebt, oder Fig. 13, wo zwei kleine Epithelzellengruppen aus der Verbindung mit dem Oberflächenepithel gekommen sind, oder Bilder ähnlich der Figur 14, nur mit dem Unterschiede, daß der hier noch bestehende Zusammenhang einer in der Loslösung begriffenen kleinen Epithelzellengruppe mit dem Drüsenepithel eben verloren gegangen ist, stellen die am weitesten vorgeschrittenen Epithelwucherungen dar. Uebrigens sind, wie durch Fig. 13 illustriert wird, derartige alveoläre Zellgruppen als vom Oberflächenepithel abstammend auch daran mit Sicherheit zu erkennen, daß sie den gleichen vakuolären Zerfall des Protoplasmas zeigen und daß nur in und um ihnen allein Pigment liegt. Auch ist z. B. die Lage der beiden in die Tiefe vordringenden Epithel- resp. Krebszellen in Fig. 12 noch eine solche, daß sie keinen Zweifel über ihre Abstammung läßt, wiewohl dieselben soweit in das unveränderte resp. sklerosierte Bindegewebe vorgedrungen sind, daß sie von allen Seiten von demselben umgeben sind; denn feinste nachschleppende Zellfäden lassen noch den Weg erkennen, den sie vom Epithel her genommen. Die diesem Serienschnitt unmittelbar folgenden resp.

vorausgehenden Schnitte zeigen Bilder, die der Fig. 12 völlig gleichen, nur daß in ihnen die beiden weit vorgedrungenen Epithelzellen fehlen, woraus die tatsächliche Isolierung dieser Zellen auch nach allen übrigen Richtungen hin klar hervorgeht. Besonders deutlich ist hier auch zu erkennen, daß es sich bei der Genese des Carcinoms um ein actives Vordringen, um eine active verstärkte Wucherungsfähigkeit des Epithels selbst handelt, weshalb der gelegentlichen Abnahme der Widerstände nur eine ganz secundäre Rolle zugewiesen werden kann; denn es liegt hier nicht nur nicht eine Abnahme, sondern vielmehr eine Zunahme der Widerstände vor, da der von der hyalinen Degeneration verschont gebliebene Bindegewebsstreifen, in den das Oberflächenepithel eingedrungen ist, aus derbem starren Bindegewebe besteht. Man sieht an diesem Präparat sehr schön auch andere Zellen der untersten Schichten in der Auflösung und auf dem Vormarsch in das Bindegewebe begriffen. Daneben zeigt dasselbe sehr deutlich, wie nicht alle Zellen den Weg in das Bindegewebe finden, indem es die Schatten einer Reihe von im Vordringen begriffener und zu Grunde gegangener Zellkörper erkennen läßt. Es kommt damit in dieser Figur überaus anschaulich das Bild eines eben beginnenden blastomatösen Gewebskampfes zur Darstellung. Das sklerotische Bindegewebe bietet hier den ersten vordringenden Epithelien einen starken Widerstand. Sie kommen nur langsam vorwärts und gehen durch mangelhafte Ernährung und überstarke Toxinwirkung lokal zu Grunde. Nur einzelnen Zellindividuen gelingt es, siegreich vorzudringen und tiefere, besser ernährte Regionen zu erreichen. Nachdem so der erste Ansturm nur teilweise geglückt, kann das Toxin um so kräftiger auf die nächsten Reihen wirken, welche, wie man sieht, auch nicht zögern, über die Zellleiber der zu Grunde gegangenen Epithelien den Vorstoß zu wiederholen. Die Epithelinvasion wäre hier auch wohl sicher schon weiter gediehen, wenn die Einwirkung des As nicht immer die ersten Anfänge derselben zerstört, zugleich auch die Toxinbildung der Körperzellen gemindert (s. unten) und wenn dadurch das Bindegewebe inzwischen nicht Zeit gewonnen hätte, sich in so hohem Grade in eine starre hyaline, nur noch wenig Ernährungssäfte, also auch weniger Toxin durchlassende und

wie eine Schutzmauer wirkende Gewebsmasse umzuwandeln. Gerade aber diesen Umständen verdanken wir offenbar die Möglichkeit der vorliegenden Beobachtung.

Es könnte nun vielleicht noch jemand meinen, daß doch nicht jeder Zweifel an der krebsigen Natur der beschriebenen Epithel- und Bindegewebsveränderungen ausgeschlossen und die Annahme möglich sei, daß dieselben auch eine Folge der Asordation sein oder irgend eine andere Hautveränderung darstellen könnten.

Wenn eine solche Skepsis nach dem dargelegten auch nicht wahrscheinlich ist und jedenfalls nicht gerechtfertigt erscheinen kann, da im Bindegewebe an mehreren Stellen, wenn auch nur kleine, so doch typische, völlig isolierte Zellaggregate zu konstatieren sind, deren Ausgang mit Sicherheit sowohl vom Oberflächen- als auch Drüsenepithel erwiesen werden kann, die beschriebenen Schnitte also an bestimmten Stellen schon durchaus sämtliche Kriterien eines Carcinoms besitzen, so ist es doch noch von besonderem Wert, daß für die Richtigkeit des hier gesagten noch ein weiterer zwingender Beweis vorliegt, demgegenüber auch der letzte Einwand hinfällig erscheinen muß. Es finden sich nämlich sämtliche eben beschriebenen Veränderungen des Bindegewebes, der Gefäße und des Epithels bis in die feinsten Einzelheiten auch in den äussersten von der geschwürigen und krebsigen Veränderung noch verschont gebliebenen schmalen Randpartien des 2 Jahre früher exstirpierten Carcinoms I, und es läßt sich aus denselben sicher erkennen, daß auch Ca I in ganz derselben Weise wie Ca II entstanden ist (cf. Fig. 15).

Man sieht also auch in den Randpartien des Ca I die gegen das Epithel ansteigende hyaline Degeneration des Bindegewebes, die fleck- und zugförmigen Proliferationen desselben in der nächsten Nähe des Drüsenepithels in den mittleren Schichten der Cutis, die Zellanhäufungen um die Gefäße, den schmalen normalen Bindegewebsstreifen zwischen Degeneration und Epithel, die Kapillarerweiterungen mit ihren Endothelwucherungen, die progressiven Veränderungen des Endothels der übrigen Gefäße bis in das subcutane Fettgewebe hinein, ferner die anfänglichen Veränderungen am Epithelgewebe wie

pallisadenförmige Stellung der Epithelzellen und degenerative Vacuolisierung des Protoplasmas des Oberflächen- und Drüsenepithels mit ihren charakteristischen Kernveränderungen, die Vacuolenbildung zwischen den Intercellularbrücken, die beginnenden Verlagerungen des Epithels in das Bindegewebe; selbst die colloiden Tropfenbildungen in den obersten Schichten des hyalin entarteten Bindegewebes sind an einigen Stellen in ihren Anfängen deutlich zu erkennen. Tatsächlich könnten daher sämtliche beigegebenen Figuren, die dem Ca II entnommen sind, auch aus den Randpartieen des Ca I abgebildet werden, wobei nur der eine Unterschied bestehen würde, daß einzelne Veränderungen in Ca II umfangreicher und vorgeschrittener sind.

Von besonderem Interesse erscheint noch, daß die Krebskörper des Ca I, deren dicht gelagerte Zellen keine Intercellularbrücken erkennen lassen und die hier und da auch spindelige wohl hauptsächlich infolge Binnendrucks entstandene Zellformen mit besonders dunklen Kernen enthalten, außer einer allgemeinen feinschaumigen Degeneration des Protoplasmas vielfach unregelmäßig verteilte Lücken und Lichtungen zeigen (cf. Fig. 15). Bei starker Vergrösserung sieht man, daß auch diese Veränderungen durch starke schaumige Degeneration der Protoplasmaleiber bedingt sind, woraus die deutliche Uebereinstimmung der Krebskörper des Ca I, der kleinen Krebsalveolen des Ca II und des noch mehr weniger im physiologischen Verbande befindlichen krebsig degenerierten Oberflächen- und Drüsenepithel zu ersehen ist.

Es ist hier also eine besondere, stark anaplastische Art von Hautkrebs in 2 Entwickelungsstadien zur Beobachtung gekommen, im Stadium der vorgeschrittenen und noch fortschreitenden Entwickelung, d. i. Carcinom I, und im Stadium der Entstehung, d. i. Carcinom II. Ein nicht ulcerierter Krebs dieser sich für gewöhnlich gleich mit einer Geschwürsbildung manifestierenden Art, aus der allein ein sicherer Schluß auf die Aetiologie des Karzinoms möglich ist, war noch nicht beobachtet worden und konnte auch, wie aus dem dargelegten hervorgeht, in dieser unzweideutigen Weise nicht ohne das Moment der Asbeeinflussung, auf dessen Rechnung die verlangsamte hauptsächlich noch in situ vor sich

gehende Carcinomentwickelnng zu setzen ist, zur Beobachtung kommen, woraus sich das Dunkel erklärt, in das das rätselhafte Wesen der Geschwulstbildungen solange gehüllt war.

Freilich war mir schon 2 Jahre früher ein kleinstes Hautcarcinom, das ulcerierte Carcinom I zu Gesicht gekommen, aus dem ich bestimmter als aus der meiner Niederschrift im Januar 1903 zu Grunde gelegten circumscripten Epithelstelle die toxische Ursache der Geschwulstbildungen hätte herauslesen können. Aber wenn ich damals auch den hyalinen, auf schmalen Randpartien sichtbaren metamorphosen und anderen in nächster Nähe krebsiger Gewebs-Infiltration und Geschwürsbildung gelegenen feinen Veränderungen mehr Aufmerksamkeit geschenkt und dieselben richtig zu deuten gewußt hätte, welche Beweiskraft hätten sie gehabt? Der Einwand, alles sind secundäre Veränderungen, die in irgend einer Weise mit der Geschwürsbildung oder vorgeschrittenen Carcinomentwickelung zusammenhängen, war zu billig und ließ deshalb an eine Beweisführung in der dargelegten Art garnicht denken.

Ich glaube deshalb auch, daß es sich herausstellen wird, daß der eine oder andere unserer pathologischen Anatomen oder Hautspezialisten im Besitz eines kleinsten ulcerierten Hautkrebses ist, in dessen Randpartien gleichfalls noch die eben beschriebenen Veränderungen des Bindegewebes, der Gefäße und vielleicht auch des Epithels zu finden sind, deren richtige Deutung aber nicht möglich war.

Indem man nun aber hier das nicht ulcerierte Carcinom II gegen das Carcinom I halten kann, wird alles wie mit einem Schlage klar. Die in Carcinom I vorhandenen pro- und regressiven Metamorphosen der Randpartien sind nicht die Folgen der benachbarten geschwürigen und krebsigen Destruktionen, da man sie genau in gleicher Weise in dem nicht ulcerierten Carcinom II findet. In Carcinom II dagegen stellen die beschriebenen Veränderungen nicht eine Wirkung des As dar oder sind nicht etwa anders wie dargelegt zu erklären; denn dieselben Veränderungen bis in die feinsten Einzelheiten hinein sind auch bei Carcinom I, bei dem As oder irgend eine andere differente Sache nie zur Einwirkung gekommen ist, zu finden. Es ergänzen sich diese beiden

Carcinombildungen deshalb in der glücklichsten Weise und Einwände, die bei dem einen oder anderen gemacht werden können, sind ohne weiteres durch die Gegenüberstellung dieser beiden unabhängig von einander entstandenen Neubildungen auszuschließen.

Wir wollen nun noch sehen, wie die in diesen beiden Plattenepithelkrebsen manifest gewordene Ursache zu den Erscheinungen der Geschwülste im allgemeinen paßt und ob dieselbe wirklich alles das, was in diesem ausgedehnten Gebiet der Pathologie rätselhaft ist, zu erklären vermag. Es soll dieses in der Hauptsache an der Hand der ausgezeichneten zusammenfassenden Darstellung, die Borst von dieser Materie in seiner Geschwulstlehre gibt, geschehen.

Nach der Erkennung der Ursache der beschriebenen Krebsgeschwülste als eines irritativen und auch zugleich regressive Metamorphosen bewirkenden Gewebsgiftes muß es zunächst von neuem bestritten werden, daß sich die proliferativen Prozesse der Hypertrophie bezw. Hyperplasie, deren viele und unmerkliche Uebergänge in das Gebiet der autonomen Tumoren bekannt sind, sowie auch der entzündlichen Neubildung von den echten Geschwülsten prinzipiell unterscheiden. Ursächlich nimmt man bei der Hypertrophie (einfachen Hyperplasie) eine Verstärkung physiologischer (funktioneller) Reize an; der Entstehung der eben beschriebenen Plattenepithelgeschwülste sehen wir aber auch nur einen Reiz, wenn auch einen ganz besonderen, nämlich im Blute resp. in den Körpersäften befindlichen toxischen Reiz zu Grunde liegen. Das gleiche Moment, Erhöhung funktioneller Reize, liegt den echt regenerativen Prozessen zu Grunde. Uebersteigt die Regeneration den normalen Bedarf, so sind es andere Reize, welche hierfür verantwortlich zu machen sind, wie z. B. beim Caro luxurians entzündungserregende Schädlichkeiten, beim Callus luxurians mechanische Reize. Daß sich bei der Ausschreitung der Regeneration das übermäßige Material in der Regel wieder von selbst reduziert und der

Prozeß einen Abschluß findet, kann einen prinzipiellen Unterschied gegenüber der autonomen Geschwulstbildung nicht bedeuten. Ein Unterschied liegt, abgesehen von der ganz verschiedenen Art der reizenden Stoffe, nur darin, dass sich dieselben bei der Regeneration schließlich erschöpfen resp. eliminiert werden können, da sie ja nur lokal sind, während dieses bei dem in den Körpersäften kreisenden und offenbar immer wieder neugebildeten Geschwulsttoxin nicht leicht der Fall ist. Mein Lehrer Ackermann glaubte deshalb auch, daß die Sarkome nicht aus embryonalen Resten, sondern vielmehr ganz wie die regenerativen Neubildungen aus den fertigen Zellen des bezüglichen Gewebes hervorgingen.

Nicht anders verhält es sich mit der entzündlichen Neubildung (entzündlichen Hyperplasie). Schon Virchow betont, wie schwer die entzündlich hyperplastischen Neubildungen von den geschwulstmässigen zu scheiden sind. Auch Heukelom, der die stufenweise Anschwellung der Bindegewebszellen und ihre Vorbereitung zur Proliferation in Entzündungsheerden studierte, behauptet, dass die weitgehendste Aehnlichkeit dieser Vorgänge mit der Sarcomentwickelung bestehe. Bei der entzündlichen Neubildung sind es gleichfalls wieder nur lokal beschränkte Reize verschiedener Qualität, wie physikalische, chemische, bacterielle Reize etc, welche die zu Grunde liegenden ätiologischen Momente darstellen und das beschleunigte Wachstum veranlassen. Zwischen Wundheilung, Entzündung, Hyperplasie und Geschwulstbildungen bestehen deshalb keine prinzipiellen Differenzen. Allen diesen Prozessen liegen Reize zu Grunde. Nur in der Art und in der Verteilung dieser Reize resp. Gifte sind die Unterschiede begründet, welche bei den einzelnen Neubildungsvorgängen in die Erscheinung treten.

Ebensowenig lässt sich ein prinzipieller Unterschied zwischen den infectiösen Neubildungen, den sog. infectiösen Granulomen und den echten Geschwülsten, den Blastomen, konstruieren. Bei den Granulomen ist es ein von aussen in die Gewebe eingeimpftes lebendiges Gift, welches, wie z. B. im Tuberkel der Tuberkelbacillus, durch mechanische und hauptsächlich chemische Reizungen (Proteine, Toxine) die betreffenden Gewebe zur Zellneubildung bringt, bei den Blastomen ist es ein im Körper selbst entstehendes un-

organisiertes Gift, welches den Wucherungsreiz abgibt. Auch hier besteht also der einzige Unterschied nur darin, daß der die Zellen zur Wucherung bringende Reiz bei den Granulomen lokal, bei den Blastomen als Toxin mehr weniger gleichmässig in den Körpersäften verteilt ist und beide natürlich noch in der Qualität verschieden sind.

Die Differenzen aller Neubildungsvorgänge erklären sich demnach in sehr einfacher und plausibler Weise dadurch, daß sie aufzufassen sind als verschiedene Reaktionen gegen verschiedene und verschieden verteilte Reize resp. krankmachende Ursachen. Es wäre ja auch a priori sehr wunderbar und garnicht verständlich, wenn für die geschwulstmässige Gewebsproliferation ganz andere Wachstumsgesetze und Wachstumsmodi bestehen sollten, wie für alle übrigen Gewebsneubildungen. Können doch auch Bacterientoxine im Bereich ihres Wirkungskreises geschwulstähnliche Wucherungen zustande bringen, wie z. B. die gelegentlich zu findenden atypischen Drüsenwucherungen in den Rändern tuberkulöser Darmgeschwüre beweisen.

Auch die Differenzen, welche in der den Granulomen und Blastomen gemeinsamen Metastasenbildung gelegen sind, finden hierbei in einfachster Weise ihre Erklärung. Bei den infectiösen Granulationsgeschwülsten werden die spezifischen organisierten Krankheitserreger (Bacillen etc) verschleppt, um die Entwickelung einer neuen Geschwulstbildung an dem Ort ihrer sekundären Ablagerung und Ansiedlung aus den präexistierenden Geweben zu erzeugen. Bei den Blastomen jedoch ist es das Geschwulstgewebe selbst, welches verschleppt wird und zur Wucherung kommt, weil der Reiz, das Toxin, durch welches dasselbe unter Mitwirkung von Veranlassungsursachen (siehe unten) entstanden ist, im Körper resp. in den Säften desselben überall wie am ersten Ort der Entstehung vorhanden ist und zur Einwirkung gelangt. Eine verschleppte Granulomzelle kann, wenn sie aus dem Bereich der Reizwirkung gelangt ist und den Reizspender, den Bacillus, nicht mit sich führt, nicht wuchern und wird im Kampf mit den normalen Körperzellen schnell zu Grunde gehen, eine verschleppte Blastomzelle aber findet ihren Reizspender, das in den Körpersäften kreisende Toxin, überall vor. Ein fundamentaler Unterschied ist also auch hier keineswegs festzustellen.

Aus der Allgegenwart dieses Giftes im Körper erklärt sich weiter auch die grosse Selbständigkeit und das anarchistische Wachstum der Geschwulstzellen, welches sich darin äussert, dass sie das umgebende gesunde Gewebe verdrängen, zum Schwunde bringen und schrankenlos in demselben vordringen Eine Folge dieser großen Selbständigkeit ist wieder die Zweck- und Ziellosigkeit, die ein weiteres Charakteristikum der Geschwülste ausmacht. Auch diese kann bei einem derartigen und überall gegenwärtigen Wucherungsreiz im Gegensatz zu der Lokalisation der Reizwirkung bei anderen produktiven Prozessen nicht Wunder nehmen. Daß die letzteren den krankhaften Reizzustand wirksam bestehen können, liegt auch in der lokalen Beschränkung ihrer Ursachen begründet, während sich die Blastomzellen einem Reize gegenübersehen, der unerschöpflich ist und von jeder Seite auf sie einwirkt. Uebrigens erreicht auch die entzündliche Neubildung ihren auf die Abwehr der Krankheitsursache gerichteten Zweck nicht, wenn die ursächlichen Schädlichkeiten immer wieder aufs neue hervortreten oder gar fortwährend wirken. Andererseits gibt es echte Geschwülste, welche gleichfalls nach kürzerer oder längerer Zeit des Wachstums für immer zum Stillstand kommen, was sich leicht daraus erklären läßt, daß die Giftbildung im Körper auch einmal ihr Ende erreichen kann und wieder normale Stoffwechselfunktionen Platz greifen.

Daß sich bei der aufgedeckten Ursache der Geschwülste eine mehr oder weniger bedeutende Atypie der Geschwulstzellen je nach der Qualität und Quantität des Giftes herausbildet und daß es dadurch dem Muttergewebe gegenüber oft zu einer mangelhaften Differenzierung und Ausreifung, ja zu einer ausgesprochenen Degeneration des Wachstums kommt, erscheint gleichfalls sehr verständlich, zumal diese Erscheinung, mit der in der Regel eine Minderwertigkeit in physiologischer Hinsicht verbunden ist, ihre Parallele in den morphologischen und physiologischen Fehlern findet, die gelegentlich auch an den nicht blastomatösen Neubildungen zu bemerken sind. Bei der Regeneration und entzündlichen Neubildung (sogen. atypischen Epithelwucherungen, chronischen produktiven Entzündungen), ganz besonders aber bei den infectiösen Neubildungen findet man atypisch neugebildetes Gewebe, welches

die Charaktere weitgehender Unreife ebenso an sich trägt, wie viele Geschwulstbildungen (Borst). Es lässt sich also auch aus der Atypie kein Unterschied konstruieren. Allen Neubildungen liegen eben dieselben Dinge als ursächliches Moment zu Grunde, nämlich Reize, wenn auch Reize sehr verschiedener Art.

Desgleichen kann der Umstand, daß eine Aufhebung der organischen Kontinuität der Gewebe am Ort der Geschwulstbildung Platz greift und daß überhaupt bei der Blastomatose ein Gegensatz des Produktes der Neubildung zu dem präexistierenden Gewebe hervortritt, indem ein Kampf, ein direkter Angriff der geschwulstmäßig proliferierenden Zellen gegen das alte Gewebe stattzufinden scheint, bei dieser Ursache nicht Wunder nehmen. Die Zellen, aus denen sich eine Geschwulst in ihren ersten Anfängen entwickelt, sind von vornherein garnicht mehr völlig normale Zellen, was schon daraus zu entnehmen ist, daß sie nicht mehr wie die übrigen Körperzellen den Reizwirkungen des kreisenden Toxins zu widerstehen vermögen. Durch Gelegenheitsursachen, wie physikalische, chemische Reize resp. Circulationsstörungen biologisch verändert und in ihrer Widerstandsfähigkeit geschwächt oder auch, wenn es sich um Keimversprengungen handelt, von Hause aus nicht normal differenziert und dadurch auf Anstoß proliferationsfähiger, erweisen sich dieselben als eine pathologische Art von Zellen, die zu dem Geschwulstgift eine starke Affinität erworben haben und damit auch eine Gegensätzlichkeit dem alten Gewebe gegenüber erkennen lassen müssen. Wir bedürfen daher auch nicht mehr der Hypothese, nach der dieser Gegensatz zwischen Geschwulstzellen und normalem Gewebe in jedem Falle ein primär gegebener sein soll, d. h. daß die Geschwülste immer nur von Zellen abgeleitet werden können, die sich außerhalb der normalen organischen Verbindungen befinden. (Cohnheim, Ribbert.) Die bösartigen Geschwülste können sich also, wie auch mein Carcinom II einwandsfrei beweist, durchaus continuierlich aus dem alten Gewebe entwickeln und unterscheiden sich auch hierin nicht von den übrigen Neubildungen. Wie schon bemerkt, können freilich Blastome gelegentlich auch aus abgesprengten und mangelhaft differenzierten Gewebskeimen hervorgehen. In der Absprengung und mangelhaften Differenzierung ist aber immer nur ein Gelegenheitsmoment zu

erblicken, ebenso wie bei der Entstehung einer Geschwulst aus der Kontinuität Gelegenheitsursachen nötig sind und auch bei anderen proliferativen Prozessen, besonders bei den infectiösen Neubildungen, nicht fehlen. Wir kommen sogleich hierauf noch zurück.

Um nach diesen mehr allgemeinen Bemerkungen des näheren auf die Entstehung der Geschwülste, speziell der Carcinome, einzugehen, so lassen also die vorliegenden Beobachtungen einwandsfrei erkennen, daß ihrer Genese ein in den Körpersäften kreisendes Toxin zu Grunde liegt. Ueber die Herkunft dieser Toxine kann man bei der mangelhaften Kenntnis, die wir über den Chemismus der Gewebe und Gewebsflüssigkeiten haben, nur Vermutungen anstellen. Sie können aus einer fehlerhaften vererbten aber auch individuellen resp. erworbenen Anlage her durch von der Norm abweichende Stoffwechselvorgänge der Gewebe entstehen, es kann aber auch den Geweben nur die Fähigkeit mangeln resp. verloren gegangen sein, gewisse auch in der Norm gebildete, vielleicht vermehrte toxische Stoffwechselprodukte zu neutralisieren und unschädlich zu machen. Qualität und Quantität dieser Toxine kann dabei sehr verschieden sein. Wie schon die progressive und hier festgestellte regressive Reaktion des Bindegewebes bei eben beginnenden Carcinomen beweist, kann die Qualität dieser Toxine selbst in ein und derselben Gruppe von Geschwülsten different sein. Die Verschiedenheit der Qualität der Toxine ist des weiteren aus der Verschiedenheit der Geschwülste zu folgern und läßt sich ungezwungen dadurch erklären, daß nicht jedesmal sämtliche Körperzellen, sondern nur das eine oder andere Gewebe an dieser toxischen Stoffwechselstörung erkrankt ist resp. die Fähigkeit verloren hat, gewisse toxische Substanzen des Stoffwechsels zu neutralisieren. Die der verschiedenen Qualität entsprechende verschiedene Affinität der Toxine zu den einzelnen Gewebsarten bringt alsdann die grosse Verschiedenheit der Geschwülste zu stande. Man wird sich vorstellen müssen, daß die Toxinbildung meist nicht plötzlich eintritt, sondern mehr weniger langsam eine gewisse Höhe erreicht. Ist die erforderliche Menge Toxin vorhanden, dann gehört noch etwas anderes dazu, daß eine Geschwulst entsteht, was, wie schon bemerkt, sehr natürlich

ist, da ja anderenfalls der ganze Körper resp. eine bestimmte Zellart mit einem Male in den blastomatösen Prozeß aufgehen würde. Es bedarf noch gewisser Veranlassungsursachen, die in jedem einzelnen Falle nicht immer klar zu Tage liegen brauchen, die aber bestehen, auch wenn wir für dieselben einen prägnanten morphologischen Ausdruck mit unseren Hilfsmitteln nicht zu finden vermögen. Zu denjenigen Veranlassungsursachen, die für unsere Beobachtung am deutlichsten in die Erscheinung treten und deren Betonung deshalb auch seit Virchow bei der Erklärung der Geschwülste eine große Rolle gespielt hat, sind besonders die chronischen Reize zu rechnen. Schon dadurch, daß dieselben eine andauernde Blutüberfüllung der Gefäße an einer bestimmten Körperstelle im Gefolge haben, können bei vorhandener Toxicität der Körpersäfte alle Bedingungen zur Geschwulstbildung gegeben sein; denn die chronische Hyperämie schafft nicht allein eine größere Menge Toxin zur Stelle, sondern schädigt auch zugleich das Gewebe durch die mit ihr verbundene mangelhafte Zirkulation. Auch mit chronischen (physikalischen) Reizen verbundene chemische und bacterielle Irritationen können Schädigungen des zur Geschwulstbildung prädestinierten Gewebsbezirkes bewirken und die Widerstandsfähigkeit desselben gegen das vorhandene Gewebsgift herabsetzen. So erklärt sich also einerseits das irritative Moment bei der Entstehung der Geschwülste, andererseits auch, weshalb wir so oft jahrelang chronische Reize ertragen sehen, ohne daß es zu einer Geschwulstbildung kommt.

Auch Keimverlagerungen und Entwicklungsstörungen aller Art können, wie leicht einzusehen ist, eine Gelegenheitsursache für die Manifestierung eines Geschwulstgiftes abgeben. Bestehend aus mangelhaft ausdifferenzierten versprengten Zellen, garnicht oder fehlerhaft in organischer Verbindung mit der Umgebung, Traumen, Irritationen aller Art leicht ausgesetzt, ist es nicht wunderbar, daß bei ihnen das Toxin leicht zum geschwulstbildenden Effect gelangt. Auch zu einer anormalen Blutverteilung kann es in solchen Keimverlagerungen leicht kommen, da in denselben, ebenso wie alle Beziehungen zum Nervensystem überhaupt, auch wohl zu den gefäßregulierenden Nerven fehlen und das Gewebe, in dem sie unvermittelt liegen, das Bestreben zeigt, sich bindegewebig gegen dieselben abzusetzen,

wobei leicht Knickungen und Verziehungen der Gefäßlumina und damit Stauungen entstehen können, die um so unbedeutender zu sein brauchen, als das versprengte, fehlerhaft gebildete oder undifferenzierte Gewebe eine latente Entwickelungs- und Wucherungsfähigkeit resp. verminderte Widerstandsfähigkeit Reizen gegenüber an sich schon besitzt. Hiermit würde sich auch wieder erklären, daß wir häufig aberrierte oder auch abnorm persistierende Keime sehen, ohne daß eine Geschwulst daraus entsteht. Man kann übrigens daran denken, daß solche in der Entwickelung vor sich gehenden keimabsprengenden Differenzierungsstörungen selbst schon auf einen abnormen Chemismus der Säfte der Mutter oder der Frucht zurückzuführen und also von Hause aus schon als Effect eines fehlerhaft funktionierenden Zellmaterials anzusehen sind. Von Interesse erscheint hierzu, worauf Driesch gelegentlich einer Diskussion über die Genese des Epignatus und der Teratome hinweist, daß man bei Seeigelkeimen durch Wirkung verdünnten Seewassers auf Furchungsstadien oft totale, oft aber auch Verwachsungszwillinge erhält; verkümmert eines derselben, was nicht selten ist, so wird er vom Partner als geradezu geschwulstartige Bildung, dem Urmund (dem späteren After) angewachsen, herumgetragen. Auch kann die Bildung des Verwachsungszwillings von vornherein aus einem größeren und einem kleineren Partner bestehen; der kleinere entwickelt sich dann oft nicht über die Gastrula hinaus und sitzt wiederum dem größeren mißbildungsartig an. (Nach dem Protokoll einer Sitzung (Juli 1904) des Naturhistorisch-Medizinischen Vereins Heidelberg.)

Der zur geschwulstmäßigen Proliferation prädestinierte Gewebsbezirk ist im allgemeinen räumlich beschränkt, kann aber auch, wie das durch Neuerkrankung entstandene regionäre Carcinom II zeigt, eine beträchtliche Ausdehnung erreichen, wenn ihm, wie hier, zur vollen Ausbildung Zeit gelassen wird und das destructive Wachstum der Geschwulst nicht vorzeitig über ihn hinausgelangt. Wie wir gesehen haben, ist bei Carcinom II die Ausbildung des zur Geschwulstbildung praedestinierten Gewebsbezirkes durch eine zweimalige Arsenkur erreicht worden. Man kann sich diese Wirkung in der Weise zustande gekommen vorstellen, daß durch das mächtige, eine Anregung des Stoffwechsels bewirkende Tonicum As die Körperzellen für eine

Zeit zur Ausführung regelrechterer Stoffwechseltätigkeiten gleichsam wie mit einer Peitsche getrieben wurden. Das Toxin verschwand nicht ganz, trat aber in geringerer Menge auf. Seine Wirkung war dementsprechend eine langsamere; die Bindegewebsveränderungen fanden zur Ausbildung Zeit, ohne daß schnell fortschreitende Epithelwucherungen und Ulceration dieses verhinderten. Mit der zunehmenden hyalinen Degeneration des Bindegewebes und der Verödung der Kapillaren war für das Epithel natürlich auch eine Verminderung der Toxinzufuhr gegeben. Dazu dürfte kommen, daß das As, welches, vorübergehend gegeben, auf gesunde Zellen als Tonicum wirkt, für degenerierte schlecht ernährte im Vordringen begriffene Carcinomzellen einen zu starken Reiz, d. h. ein Zellgift darstellt, dessen Einwirkung sie leicht unterliegen. Jedenfalls treten Carcinome, denen ein so virulentes Geschwulstgift zu Grunde liegt, daß das Bindegewebe mit hyalo-colloiden Metamorphosen reagiert, wie Carcinom I zeigt, für gewöhnlich ganz anders, nämlich gleich mit einer Ulceration in die Erscheinung.

Es wurde oben schon bemerkt, daß die auslösenden Ursachen nicht immer augenfällig zu Tage zu liegen brauchen, wodurch es den Anschein gewinnen kann, daß Geschwülste ohne Mitwirkung der genannten Schädlichkeiten völlig spontan entstehen. Es gibt aber sicher eine Menge feiner Störungen, die für unsere Kenntnisse und technischen Hilfsmittel zu subtil sind, um erkannt zu werden. Irgend eine feine und als solche durchaus genügende Veranlassungsursache ist also auch in diesen Fällen ohne weiteres denkbar. So kann man sich u. a. auch vorstellen, daß als erster Effect des Geschwulsttoxins eine beschränkte Degeneration von Gefäßnerven und damit eine circumscripte Blutüberfüllung zustande kommt. Es wurde schon bemerkt, daß bei Krebs sogar viel gröbere Nervenbahnen einer Degeneration unterliegen können. (Lubarsch.) Speziell für das Carcinom kann man auch an die mit der Sklerosierung des Bindegewebes vor sich gehenden Rückbildungsvorgänge des höheren Alters denken, mit denen Ektasien der Lymphgefäße und häufig auch der Kapillaren verbunden sind. Kurz, jeder durch Circulationsstörungen oder andere Momente bedingte locus minoris resistentiae kann als Veranlassungsursache genügen, zumal ja in ihm das Manifest-

werden des Geschwulstgiftes nicht plötzlich, sondern wohl oft erst in jahrelanger Einwirkung des Toxins zustande kommt.

Was nun des weiteren die Meinung vieler Autoren anbetrifft, daß bei den Geschwülsten ein fortschreitendes Wachstum in der Weise erfolge, daß immer mehr angrenzende Teile in die Wachstumsentartung einbezogen werden und daß daraus in bestimmter Weise auf die Entstehung der Geschwülste zu schließen sei (Hauser, Beneke u. a.), so ist es durch die vorliegenden Beobachtungen klar geworden, daß derartige „Uebergänge“ wohl zu Gesicht kommen können, aber nicht als „gewebliche Infection“ zu deuten sind. Man wird dieselben leicht finden, wenn der disponierte Bezirk nicht zu begrenzt und die Ausbreitung desselben mit der carcinomatösen Tiefenwucherung im ganzen gleichen Schritt gehalten hat. Die Geschwulstkörper können sich dann mit dem selbständig wuchernden Epithel des disponierten Bezirkes vereinigen, d. h. also nicht durch die Geschwulstkörper geschieht eine krebsige Umwandlung des anscheinend normalen Gewebes, sondern das Geschwulsttoxin bringt diese Umwandlung zustande. Die Geschwulstkörper können gelegentlich vielleicht in der Weise diese Umwandlung beschleunigen, als sie einerseits eine größere Menge Toxin herbeizuziehen, andererseits noch einen besonderen Reiz auszuüben vermögen und die noch widerstehenden Gewebe dem Geschwulsttoxin leichter überliefern, also wie eine Veranlassungsursache wirken. Diese letztere Vorstellung konnte man schon, wie oben ausgeführt, aus dem Studium des Carcinom I gewinnen.

Ist die Geschwulst aber über den disponierten Bezirk hinausgelangt, so wächst dieselbe aus sich selbst heraus. Normale Zellen können jedenfalls, auch wenn das Toxin vorhanden ist, nicht ohne weiteres in blastomatöse übergehen; dazu bedarf es zuvor gewisser Gelegenheitsursachen in Gestalt irgend welcher Schädigungen oder Anomalien der Zellen, und auch einer gewissen Dauer der Einwirkung des Toxins auf die geschädigten zur Geschwulstentartung prädestinierten Zellen. Es wird deshalb besonders bei bösartigen Neubildungen, die schnell zerstörend in die Umgebung vordringen, nur selten zu einem appositionellen Wachstum kommen. Aus den örtlichen Verhältnissen meines Carcinoms I und II läßt sich übrigens gut

erkennen, daß, wenn keine Arsenkur durchgeführt worden wäre, das Carcinom I in den Bezirk des Carcinoms II gelangt wäre, daß also ein langsam bis zu dem jetzigen Umfang des Carcinom II um sich fressendes carcinomatöses Geschwür entstanden wäre, dessen Randpartien sehr leicht Bilder einer „homologen Infektion" hätten vortäuschen können.

Aus dem dargelegten sowie aus den örtlichen Verhältnissen des Ca I und II geht aber andererseits auch hervor, daß der Ribbert'sche Satz von dem ausschließlichen zentralen resp. expansiven Wachstum der Geschwülste einer Einschränkung bedarf. Theoretisch ist sogar bei jeder Geschwulst eine periphere Vergrößerung des disponierten Bezirkes während des Wachstums derselben und damit ein Wachstum durch Apposition denkbar. Man findet diese „Uebergänge" von Geschwulst- und (anscheinend) normalem Gewebe besonders häufig und schön bei beginnenden Sarcomen. Neben der Größe des disponierten Bezirks mag hier auch die viel innigere und direktere Beziehung zwischen Bindegewebe und toxinführenden Gefäßen eine Rolle spielen. Der disponierte Bezirk kann sogar auch mal mehr weniger ein ganzes Organ resp. Organsystem umfassen, wobei in besonders großem Umfange Uebergangsbilder zu Gesicht kommen können. Derartiges kann in Frage kommen bei den interstiziellen Entzündungen der drüsigen Organe, die, wie bekannt, oft mit Geschwulstbildung kombiniert sind, so bei Adenomen in Schrumpfnieren, Krebsen bei und nach Mastitis, Adenomen und Krebsen bei Lebercirrhose Besonders ist das häufige Zusammentreffen dieser beiden letzteren Affektionen auffällig und deutet auf einen engeren Zusammenhang hin; man kann daran denken, daß die interstizielle Bindegewebswucherung bei der Lebercirrhose selbst schon der Effekt eines gleichsam blastomatösen Toxins ist und gewissermaßen der bei der Entstehung krebsiger Neubildungen zu beobachtenden Bindegewebsproliferation entspricht, womit auch diese in vieler Beziehung noch so dunkle Affektion in dem hiermit so ungeahnt erweiterten Gebiete der Blut- resp. Stoffwechselkrankheiten ihren Platz finden müßte. Mit einer mehr weniger großen Aenderung der Qualität dieses Toxins würden dann zwanglos die fließenden Uebergänge der bei Cirrhose der Leber so häufig beobachteten hyper-

trophischen und hyperplastischen Prozesse des Parenchyms, der Hyperplasie, des Adenoms und des Krebses zu erklären sein. Alle diese Zustände wären dann als coordiniert und als Wirkungen eines Toxins, wenn auch eines Toxins von im einzelnen Falle immer noch differenter Qualität oder auch Quantität aufzufassen. Als auslösende Ursache könnten hierbei z. B. venöse Stauungen, als die Toxinbildung bewirkende Ursachen und Noxen Potus, Malaria, Syphilis gelten. Aus der großen Angriffsfläche, welche das Toxin hier haben würde und der daraus erfolgenden umfangreichen Bindung des Gewebsgiftes könnte es erklärt werden, daß es in der Leber so selten zu einer den höchsten Grad einer toxischen Gewebsdegeneration darstellenden primären Krebsbildung kommt.

In die dargelegte Aetiologie der Geschwülste paßt auch sehr gut das Motiv der Erblichkeit. Bei gewissen Geschwulstformen (Naevis, Fibromen, besonders den multiplen Fibromen der Haut und Nerven, Lipomen, Chondromen, multiplen Ekchondromen und Exostosen des Skelets, Gliomen) ist ein gewisser Grad von Vererbung unverkennbar; oft ist sogar die Neigung zu der betreffenden Geschwulstbildung ganz vorwiegend auf die männlichen oder weiblichen Glieder eines Stammbaumes beschränkt. Bei wieder anderen Geschwülsten z. B. bei Carcinomen ist das hereditäre Moment weniger ausgesprochen. (Borst.) Offenbar handelt es sich bei letzterer Erkrankung häufig um eine erworbene Blastomatose. Freilich muß man annehmen, daß der Möglichkeit, eine Blastomatose zu erwerben, schon von Hause aus eine angeborene pathologische Qualität der Zellen und Gewebe des Körpers, eine konstitutionelle Schwäche der Körperzellen zu Grunde liegt. Diejenigen Geschwülste, bei denen eine Vererbung zweifellos ist, sind sehr oft multipel, was auch wieder für die dyskrasische Natur dieser Erkrankungen spricht.

Bei der Bestimmung der Frage der Erblichkeit kann es übrigens nicht darauf ankommen, ob bei Ascendenten und Descendenten eine Neigung zur Produktion einer ganz bestimmten und immer gleichen Geschwulstform besteht, sondern nur darauf, ob ganz allgemein eine Disposition zur Blastomatose vorliegt. Jede Geschwulstbildung ist eben ein Zeichen, daß die Stoffwechselvorgänge sämtlicher oder gewisser Körperzellen

in mehr weniger fehlerhafter Weise vor sich gehen und daß es dabei zur Bildung eines Geschwulstgiftes kommt. Welches Toxin gebildet wird, an welchem Organ dasselbe zur Manifestation kommt, erscheint in Bezug auf diese Frage nebensächlich. Was übrigens die Möglichkeit der direkten Vererbung speziell einer krebsigen Disposition anbetrifft, so erscheint auch diese durch schlagende Beispiele bewiesen.

Auch die bei dem Wachstum und der Verbreitungsweise der Geschwülste, insbesondere der Carcinome zu Tage tretenden Eigentümlichkeiten und Besonderheiten der Neubildungen finden von dem hier gewonnenen Standpunkte aus in vollem Umfange ihre Erklärung. Es ist zu unterscheiden zwischen dem Wachstum des Parenchyms und dem des Stromas. Die Neubildung des Stromas ist in den einzelnen Geschwülsten sowohl nach der quantitativen als der qualitativen Seite hin größtem Wechsel unterworfen. Der Herkunft nach muß man zwischen neugebildetem Stroma und solchem unterscheiden, welches präexistierende Bindesubstanz ist. Letzteres findet man besonders bei den destruierend und infiltrierend wachsenden Geschwülsten, während in Blastomen, welche als ganzes für sich wachsen, alles Stroma neugebildet ist.

Zunächst kann die Stromabildung von äußeren Bedingungen und Gelegenheitsmomenten beeinflußt werden, so von physikalischen, chemischen, bakteriellen Irritationen, Wachstumsbeschränkungen etc. Auch zwischen Geschwulst- und Stromazellen bestehen in den einzelnen Fällen höchstverschiedene Wechselbeziehungen chemischer resp. toxischer und physikalischer Natur, welche das gegenseitige Wachstum zu beschränken oder anzuregen vermögen. Handelt es sich um ein kombiniertes Wachstum von Epithel und Bindegewebe (fibroepitheliale Geschwülste, Adeno- oder Carcino-Sarcome etc.), so ist nichts einfacher, als anzunehmen, daß ein Geschwulsttoxin vorliegt, welches auf beide Komponenten einen blastomatösen Wucherungsreiz ausübt und eine einfach gebaute aber echte Mischgeschwulst zustande bringt. Kommt ja doch auch in Carcinomen eine blastomatöse Beteiligung resp. Veränderung des Bindegewebes zustande, wie in beginnenden Krebsgeschwülsten und auch in meinem regionären durch Neuerkrankung entstandenen Carcinom zu erkennen und welche nach dem, was

hier gefunden, als den Epithelveränderungen coordiniert anzusehen ist. Daß es sich bei den progressiven Veränderungen des Bindegewebes in beginnenden Krebsen um sicher neugebildetes junges Gewebe handelt, wird nach Ribbert durch die senkrecht oder schräg nach der Oberfläche aufsteigenden jungen Gefäße bewiesen. Je nachdem also das eigentliche Geschwulsttoxin, die toxischen Stoffwechselprodukte der Parenchymzellen oder äußere Bedingungen in ihrer Wirkung auf das Stroma hervortreten resp. sich kombinieren, wird dasselbe ein sehr verschiedenartiges Verhalten zeigen. Dazu kommt noch, daß die Bindesubstanz in den einzelnen Organen und Regionen von verschiedener Qualität ist. Ein gleiches gilt natürlich auch bezüglich der Gefäße. Der Reiz, den das Geschwulsttoxin auf die Gefäße ausübt, wird durch die charakteristischen vorzugsweise progressiven Gefäßveränderungen in meinen Carcinomen auf das deutlichste illustriert.

Viel selbständiger wie die Stromabildung erscheint im allgemeinen das Wachstum des spezifischen Geschwulstparenchyms, — sehr natürlicher Weise; denn das Geschwulstparenchym wird eben im allgemeinen durch diejenige Gewebskomponente dargestellt, auf die das Geschwulsttoxin die stärkste Reizwirkung entfaltet resp. welche zu dem Geschwulstgift die größte Affinität zeigt. Alles neu gebildete Geschwulstgewebe entsteht dabei also, sofern der disponierte Bezirk erschöpft ist, durch fortgesetzte Reproduktion der einmal gebildeten Geschwulstanlage. Gewebe, auf welches das Geschwulsttoxin noch nicht spezifisch eingewirkt hat oder einwirken konnte, was nur auf in gewisser Weise, z. B. durch Zirkulationsstörungen oder chemische Reize veränderte oder von Hause aus nicht völlig normale Zellen (Keimabsprengungen) d. h. also unter Mitwirkung von Gelegenheitsursachen möglich ist, können sich direkt an der Blastomatose nicht beteiligen. Es ist also, wie schon ausgeführt, eine fortgesetzte Einziehung bis dahin noch normaler Gewebe in den blastomatösen Prozeß nicht ohne weiteres möglich.

Was nun das wesentliche und eigentümliche der Geschwulstzelle anbetrifft, so liegt dasselbe, wie Borst hervorhebt, vor allem in der Unabhängigkeit der wuchernden Gewebe von den physiologischen Wachstumsgesetzen, in der Autonomie des

Wachstums, in der Selbständigkeit und Eigenmächtigkeit. Alles dieses aber erklärt sich, wie wir gesehen haben, durch das überall gegenwärtige Geschwulsttoxin.

Auch die häufig zu beobachtende ungleiche Schnelligkeit des Wachstums einer und derselben Geschwulst läßt sich hiernach sehr gut verstehen. Aehnlich wie andere besonders chronische Krankheiten Remissionen und Exacerbationen zeigen, kann man auch natürlich bei der Geschwulstbildung erwarten, daß bei der blastomatösen Funktionsstörung der Körperzellen, d. h. also in der Geschwulstgiftbildung, Remissionen und Exacerbationen abwechseln.

Oft tritt durch allmähliche oder plötzliche Druckabnahme (Entlastung) innerhalb einer Geschwulst, z. B. nach Durchbruch einer starren Geschwulstkapsel oder im Gefolge von partiellen Erweichungen, ferner nach ulcerösem Aufbruch, Traumen, Entzündungen eine Beschleunigung der Proliferationsvorgänge in einer Geschwulst auf. Nichts natürlicher wie dieses; der Seitendruck, der bis dahin auf den Gefäßen lastete, wird durch diese Vorgänge vermindert, die Gefäße erweitern sich und mit der dabei eintretenden Blutüberfüllung und weiteren funktionellen Schädigung der Endothelien kommt eine vermehrte Toxinmenge zur Einwirkung.

Ferner ist bemerkt worden, daß häufig jene Zeiten, in welchen die betreffenden Organe und Gewebe schon physiologischerweise gesteigerten Fort- und Rückbildungsvorgängen unterworfen sind bezw. sich in starker funktioneller Tätigkeit oder funktioneller Atrophie befinden, daß häufig gerade jene Zeiten nicht nur für die Entstehung, sondern besonders auch für die Weiterentwickelung von Tumoren von Bedeutung sind. Das beste Beispiel ist die Brustdrüse, wie schon Billroth hervorhob. Nicht nur, daß Geschwülste der Brustdrüse mit Vorliebe zur Zeit der Entwicklung der Mamma, dann in der Periode der funktionellen Inanspruchnahme (Schwangerschaft, Lactation), endlich im Stadium der senilen Rückbildung entstehen, dieselben wachsen auch meist viel rascher, als außerhalb dieser Perioden. Aehnliches gilt auch für das Skelettsystem. Tumoren entstehen hier ganz vorwiegend zur Zeit der Entwickelung und des Wachstums der Knochen und besonders wieder gern an solchen Stellen, an welchen das Knochenwachstum

schon normalerweise gesteigert ist, also an der Diaphysen-Epiphysengrenze (n. Borst). Alles dieses scheint bei der zu Grunde liegenden Ursache sehr plausibel. Die Zellen der Epiphysen-Diaphysengrenze sowie die Organe, welche sich im Zustande gesteigerter Fort- und Rückbildungsvorgänge befinden, stellen gleichsam über das normale Maß in Anspruch genommene häufig durch die Funktion geschädigte bezw. weniger widerstandsfähige, kurz nicht völlig normale Zellkomplexe dar. Diese Arbeit läßt sich nur unter Zufluß stärkerer Blutmengen leisten. Gehen nun im Körper oder in einem bestimmten Gewebe des Körpers fehlerhafte mit einer Toxinbildung verbundene Stoffwechselvorgänge vor sich, wozu leicht in Zeiten funktioneller Tätigkeit und in den Phasen der Fort- und Rückbildungen größere Neigung und Veranlassung vorhanden sein dürfte als in anderen Lebensperioden, so wird diesen eine besondere Arbeitsleistung verrichtenden und gleichsam an der Grenze des Normalen stehenden Zellen mit der größeren Blutmenge auch eine vermehrte Toxinmenge zugeführt. Daß dabei ein derartiges Zellmaterial besonders leicht einer blastomatösen Wachstumsdegeneration verfällt resp. für eine Ausbreitung und ein rapideres Wachstum einer Geschwulst den besten Boden darstellt, erscheint nach dem, was hier festgestellt ist, sehr natürlich.

Wenn sich dagegen andererseits auch oft eine bemerkenswerte Unabhängigkeit der Geschwülste von allgemeinen Veränderungen im Organismus zeigt, wenn z. B. ein Lipom bei starkem Schwund des sonstigen Körperfettes ungehindert weiter wächst oder wenigstens nicht an Fett verarmt, so ist auch dieses wieder leicht zu verstehen, weil ja das Geschwulsttoxin nach wie vor wirksam ist. Mit der aufgedeckten Ursache sind auch gut in Einklang zu bringen die Stoffwechselanomalien allgemeiner und lokaler Art, die besonders bei dieser Art von Geschwülsten festzustellen sind.

Von einer ungenügenden Ernährungszufuhr zu den Geschwulstparenchymen sowie auch von äußeren Schädlichkeiten hängt der Eintritt allerlei regressiver Metamorphosen in den Geschwülsten ab (colloide, hyaline Entartung, schleimige Degeneration etc.). Vor allem können dieselben aber auch, wie sowohl das Epithel als auch das Bindegewebe der hier beschriebenen

Carcinomart zeigt, eine direkte Folge des Geschwulsttoxins selbst sein. Es gibt auch Metamorphosen, welche nicht auf das eine oder andere zurückgeführt werden dürfen, sondern den physiologischen Metamorphosen der Mutterzellen entsprechen, z. B. Verhornungsprozesse in Epidermisgeschwülsten. Auch ist bemerkenswert, worauf Birsch-Hirschfeld hinweist, daß in dem Charakter der regressiven Metamorphosen häufig gewisse Beziehungen des Geschwulstparenchyms zu den spezifischen Funktionen der entsprechenden Muttergewebe unverkennbar sind: Brustkrebse neigen zu fettiger, Adenome und Krebse des Magendarmkanals zu schleimiger, epitheliale Schilddrüsentumoren zu colloider Entartung etc., worin eine Fortdauer einer der physiologischen annähernd gleichwertigen Sekretion zu erblicken ist. Auch dieses kann nicht überraschen, da die durch besondere Gelegenheitsursachen und das Geschwulsttoxin entstandenen degenerativen Geschwulstzellen nicht in jedem Falle alle physiologischen Eigenschaften derjenigen Zellen, aus denen sie hervorgegangen sind, vollständig eingebüßt haben brauchen. Deshalb können auch Organe mit sogen. innerer Sekretion, wie Nieren, Nebennieren etc., diese Funktion bei diffuser Krebserkrankung noch bis zu einem gewissen Grade ausüben und dadurch verderblichere allgemeine Folgen längerer Zeit verhütet werden. Ernährungsstörungen resp. Metamorphosen rückläufiger Art sind in Geschwülsten auch dadurch bedingt, daß Stoffwechselprodukte und insbesondere Sekrete der Geschwulstzellen nicht in gehöriger Weise ihre Abfuhr finden (Mangel eines richtigen Lymphgefäßapparates, Fehlen von Ausführungsgängen) und sich in übermäßiger und schädlicher Weise anhäufen.

Auch eine regelrechte Ausbildung des Circulationsapparates (typische Arterien und Venen mit zwischen ausgespanntem Kapillarsystem) fehlt nach Borst gewöhnlich in Geschwülsten. Vielfach sind die Tumoren nur von dünnwandigen Blutkanälen durchzogen, denen besondere Charakteristica nicht zukommen. Es fehlen ihnen sogar auch Nerven und damit der Tonus der übrigen Gefäße. Manchmal kommt es sogar vor, daß die Blutkanäle nicht einmal eigene Wandungen haben, sodaß letztere direkt von dem Geschwulstparenchym gebildet werden (z. B. in Sarkomen). Diese unvollkommene Organisation des Gefäß-

systems in den Geschwülsten, in dem der Kreislauf der Säfte nur langsam und mangelhaft vor sich gehen kann, läßt das kreisende Toxin besonders leicht und intensiv auf die Geschwulstzellen zur Einwirkung kommen.

Blut- und Lymphgefäße können in Geschwülsten auch bedeutende Ektasien eingehen und sich sogar zu Cysten umwandeln. Von den Blutgefäßen sind es die Venen, welche Cysten bilden. Beneke hat, als er nach den anatomischen Grundlagen der Konstitutionsanomalien suchte, bei Carcinomkranken eine auffällige Weite des Aortensystems festgestellt (n. Borst). Hier wie bei anderen Erweiterungen in Geschwülsten dürften wir es gleichfalls meist mit einer Toxinwirkung zu tun haben. Man kann auch daran denken, daß dem Begriff der Disposition, den man bei der Entstehung anderer nicht für geschwulstmäßig gehaltener Erweiterungen (Varicen) neben äußeren veranlassenden Ursachen annehmen muß, eine ähnliche Wirkung „schlechter Säfte", die eine verminderte Widerstandsfähigkeit der Gefäßstruktur zur Folge hat, zu Grunde liegt. Nicht selten führen produktive und regressive Prozesse in der Gefäßwand selbst zur teilweisen Verödung der Gefäßbahnen, z. B bei Endoangioitis obliterans oder bei hyaliner Entartung der Gefäße, was, wie in deutlichster Weise aus den Carcinomen zu ersehen ist, ein direkter Effekt des Geschwulsttoxins sein kann.

Es ist klar, daß sich Ernährungsstörungen und damit regressive Prozesse jeder Art ganz besonders in rasch wachsenden Geschwülsten entwickeln müssen; je rascher die Proliferation des Geschwulstgewebes, desto fraglicher das Mitkommen der sich neubildenden Gefäße. Das ist aber nicht die einzige Erklärung für die Tatsache, daß rapid proliferierende Tumoren so sehr zum Zerfall neigen, denn wir finden nicht selten trotz relativ reichlich vorhandener Gefäße weitgehenden Zerfall. Diese Hinfälligkeit des Parenchyms kann nur mit der starken Virulenz des Geschwulsttoxins resp. mit der starken Affinität desselben zu den Parenchymzellen erklärt werden. Wir sehen deshalb auch, daß diese Kurzlebigkeit der Geschwulstzellen vor allem rasch proliferierenden unreifen Geschwülsten zukommt. Die Unreife ist die Folge eines sehr virulenten Geschwulsttoxins, zu dem die Schnelligkeit des Wachstums im geraden Verhältnis steht

In solchen zum Zerfall neigenden Tumoren findet man besonders bei frischer Untersuchung massenhaft sog. freie nackte Kerne (Virchow, Rosenthal); das Protoplasma ist also in diesen Fällen besonders hinfällig. Auch in meinen Carcinomen läßt sich diese Hinfälligkeit des Protoplasmas an den vorgeschrittenen und auch eben beginnenden Wucherungen und Veränderungen des Epithels deutlich erkennen.

Durch eine geringere oder stärkere Virulenz des Geschwulsttoxins erklärt sich auch weiter das expansive Wachstum der mehr gutartigen Geschwülste im Gegensatz zu dem infiltrativen der bösartigen. Bei letzteren kommt die starke Toxicität der Gewebsflüssigkeiten dadurch zum Ausdruck, daß die eben neugebildeten Zellen zu immer neuer Proliferation getrieben werden, während bei gutartigen Geschwülsten das Geschwulstgift schwächer ist, so daß das Parenchym zu einer gewissen Reife kommt, wodurch die einzelnen Zellelemente auch fester miteinander verbunden bleiben. Es kommt viel weniger leicht zu einer Lostrennung von Gewebselementen und deshalb auch nicht zur Entstehung von Metastasen (s. unten).

Beim infiltrativen Wachstum handelt es sich also um eine Destruktion normaler Gewebe durch die wachsende Geschwulst. Die normalen Gewebe werden von den Geschwulstzellen infiltriert, gleichsam überschwemmt und gehen durch direkten Angriff, durch Druckwirkung und Kompression zu Grunde. Auch dadurch, daß sich die Geschwulstzellen um die Gefäße des Nachbargewebes anordnen und die Gewebssäfte für sich in Anspruch nehmen oder indem sie die Gefäße komprimieren oder gar innerhalb der Gefäße wachsen und sie verstopfen, alles in offenkundiger Abhängigkeit von dem in den Gefäßen kreisenden Toxin, kommen Gewebsdestruktionen zustande. Deshalb findet man die infiltrierenden Geschwulstzellen, gleichsam das Geschwulstgift suchend, in den Saftspalten, Lymphräumen, Lymphgefäßen, perivasculären Lymphscheiden, Blutgefäßen und selbst in den vasa vasorum. Dabei kann übrigens eine etwa in den Blutgefäßen frei und ungehindert wachsende Geschwulst morphologisch viel weniger anaplastisch sein als am Primärherd. Am Orte der Entstehung spielen außer lokalen physikalischen Einwirkungen auf das Geschwulstparenchym neben dem eigentlichen Geschwulsttoxin auch noch andere

Wirkungen chemischer Art eine Rolle, indem sich hier chemische Stoffwechselprodukte anhäufen, die oft auf die Geschwulst noch weiter anaplastisch wirken. Eine Geschwulst wird sich also in der Formenbildung in präformierten Bahnen am reinsten zeigen und sich in Bezug auf ihr Verhältnis zu dem geschwulstbildenden Toxin am besten beurteilen lassen. Dasselbe gilt für lockere weiche Gewebe, wo Wachstumswiderstände fortfallen und eine reichliche Gefäß- und Säfteversorgung besteht, sodaß toxische Stoffwechselprodukte, die mit dem eigentlichen Geschwulsttoxin nichts zu tun haben, schnell fortgeschafft werden.

Was nun die weitere Ausbreitung des geschwulstmäßigen Prozesses im Körper anbetrifft, so unterscheidet man eine primäre und eine secundäre Multiplicität. Wie wir gesehen haben, handelte es sich in dem oben analysierten Fall um eine primäre Multiplicität, da ja das regionäre auf Neuerkrankung beruhende Recidiv nur einen speziellen Fall der multiplen Primärkrebse darstellt. Derartige Ausbreitungen des Geschwulstprozesses waren schon lange bekannt und stimmen auch wieder sehr gut zu der aufgedeckten Geschwulstursache. Auch Rekonstruktionen von Geschwülsten (Hauser, Petersen) haben erwiesen, daß dieselben nicht nur von einem einzigen Zentrum, (unizentrisch) sondern primär zugleich von mehreren Stellen ihren Ausgang nehmen können (multizentrisch). Letzteres findet auch in meinem Carcinom II, wo einzelne Stellen viel weiter vorgeschritten sind als andere, eine direkt aus dem mikroskopischen Bilde zu gewinnende Bestätigung.

Die multiplen Geschwülste innerhalb eines Organes oder Organsystems können übrigens von gleicher oder verschiedener Art sein. Sind dieselben in einem Organ von verschiedener Art, wie in einem sehr seltenen Fall von Niebergall, wo Myome Polypen, Sarkom und Krebs in demselben Uterus vorhanden waren, so läßt sich dieses leicht durch eine besondere Qualität des Geschwulstgiftes erklären. So liegt z. B., um einen einfachen Fall zu denken, bei den fibroepithelialen Geschwülsten offenbar ein Geschwulstgift vor, das sowohl Epithel wie Bindegewebe zu blastomatöser Proliferation anregt, das also gleichsam ein Adenom und ein Fibrom oder wenn ein derartiger Tumor maligne entartet, d. h. die Virulenz des Toxins nach Qualität oder Quantität eine Steigerung erfährt, schließlich ein Carcinom

und ein Sarkom nebeneinander her entstehen lassen kann. Es bietet deshalb nicht die geringsten Schwierigkeiten, sich ein Toxin zu denken, das, vielleicht unter Mitwirkung besonderer Zellindividualitäten und Gelegenheitsursachen, z. B. einer Multiplicität von überschüssigen Keimen, gelegentlich auch eine Association von Geschwülsten, wie in dem Niebergall'schen Falle hervorzubringen vermag. Statt an eine besondere Qualität kann man auch an eine Kombination von Geschwulstgiften, an eine Pluralität derselben denken. Hiermit würde gut in Einklang zu bringen sein, daß dieselbe Schädlichkeit, z. B. Arsen, sowohl Carcinome als auch Sarcome hervorzurufen, also verschiedene Gewebe des Körpers zur Toxinbildung zu bringen vermag. Bei den multiplen Geschwulstbildungen gleicher Art, so bei den bekannten Fällen von multiplen Hautkrebsen, Schleimhautkrebsen, multipler Fibrombildung des Nervenbindegewebes sind multiple Reize als Veranlassungsursachen anzunehmen. In paarigen Organen kommt es vor, daß die Geschwulstbildung beide Organe zu gleicher Zeit oder nach einander befällt (z. B. Mammae, Nieren, Parotis, Ovarien). Für die Ovarien sind nach v. Hansemann die doppelseitigen Geschwülste geradezu charakteristisch, ohne daß man imstande wäre, zu unterscheiden, welche von beiden die primäre Geschwulst sei, sodaß man notwendigerweise beide Geschwülste als primäre auffassen muß. Ja, es gibt eine Art der malignen Ovarialtumoren, die bisher noch niemals einseitig beobachtet wurde, sondern stets gleichzeitig in beiden Ovarien. Es ist das eine besondere Form des papillären Carcinoms, in dem sich große Zellen, von kleineren umgeben, vorfinden, die man als Primordialeier gedeutet hat. (v. Hansemann, Das gleichzeitige Vorkommen verschiedenartiger Geschwülste bei derselben Person. Zeitschrift für Krebsforschung Bd. I Heft 3.) Aber auch ohne Beziehung zu paarigen Organen kommt multiple Geschwulstbildung symmetrisch vor. In beiden Fällen kann man an die Mitwirkung nervöser Einflüsse etwa in der Art denken, daß durch die Geschwulstentwickelung auf der einen Seite durch einen symmetrischen Reiz die Gefäßdilatatoren der korrespondierenden Seite gereizt werden und das Geschwulstgift nun unter der auslösenden Ursache der Blutüberfüllung auch hier in Wirksamkeit tritt.

Auch können natürlich primär multiple Geschwülste in ganz verschiedenen Organen auftreten und dabei der Art nach gleich oder verschieden sein.

Man könnte nun noch fragen, weshalb es nicht öfter zu einer primären multiplen Geschwulstbildung kommt, da doch bei einer vorhandenen blastomatösen Dyskrasie fast an jeder Stelle des Körpers eine Geschwulst entstehen kann und dieses nur von einer Veranlassungsursache abhängt. Man kann dieses damit erklären, daß, wenn auch das Geschwulstgift gegenwärtig ist, die Veranlassungsursache für gewöhnlich lange Zeit nötig hat, um die Gewebe für das Einsetzen der Wirksamkeit des Geschwulstgiftes vorzubereiten, daß dazu gerade Kranke, welche an bösartigen Neoplasmen leiden, nicht lange genug leben, und daß auch wohl bei bereits bestehender Geschwulst ein großer Teil des spezifischen Geschwulsttoxins durch seine Affinität zu den sich im geraden Verhältnis zu der Virulenz des Toxins vermehrenden Geschwulstzellen mehr weniger gebunden, d. h. unschädlich gemacht wird. Letzteres könnte auch die Tatsache erklären, daß die Degeneration des Wachstums gewisser Geschwülste, wie der aus Fibromen hervorgegangenen Sarcome der Nerven, gerade durch das wiederholte Operieren solcher Tumoren unter Bildung gewöhnlich multipler Recidive mehr und mehr zunimmt. Was die durch Operation geheilten und recidivfrei bleibenden Geschwulstkranken und die spontanen, wenn auch nur zeitweiligen Besserungen und Stillstände bestehender Geschwulstbildungen anbetrifft, so läßt sich annehmen, daß, wie schon bemerkt, die Giftbildung auch einmal sistieren kann. Bei gutartigen Geschwulstdyskrasien, die genügend lange Zeit zur Ausbildung haben, sehen wir ja auch viel häufiger Multiplicität. So sind multiple und zugleich meist von einer hereditären Disposition abhängige Fibrom-, Lipom-, Chondrom-, Osteom-, Angiom-, Myom- und Papillombildungen fast das gewöhnliche. Zu erinnern ist hier besonders an die als fortschreitende Systemerkrankung erscheinende Papillomatosis der ableitenden Harnwege und die angeborene Polyposis des Magendarmkanals.

Uebrigens läßt sich nach der erkannten Geschwulstursache annehmen, daß in Wirklichkeit eine primäre multiple Carcinomentwicklung viel häufiger vorkommt, wie man dieses bis dahin

gemeint hat. So dürfte es sich höchstwahrscheinlich in der Mehrzahl der sog. krebsigen Implantationen des Verdauungs- und Genitaltraktus, des Kehlkopfes und der Lunge sowie der sog. Abklatschcarcinome, deren Zustandekommen man sich nach der hergebrachten Meinung auch schwer vorstellen kann, um nichts anderes als um primäre multiple Carcinombildungen handeln.

Auch die Beobachtung Hutchinson's, daß Pfeifenraucher, die auf der einen Seite wegen Lippenkrebs operiert und nun gezwungen waren, die Pfeife auf der anderen Seite im Munde zu tragen, auch auf dieser Seite ein Carcinom acquirierten, ist als Beweis für die dyskrasische Natur der Blastomatose aufzufassen. Desgleichen wird die Beobachtung Tillmann's, daß die Uebertragung von Krebsgewebe bei Krebskranken leichter als bei anderen gelingt, hiermit verständlich. Eine arteficielle Erzeugung einer Geschwulst durch lang fortgesetzte künstliche Reizung ist deshalb auch nur bei einem ein Geschwulsttoxin bildenden Tier denkbar (s. unten).

Von der primären Multiplicität ist nun die sekundäre zu unterscheiden, die sog. Metastasenbildung. Die Unterscheidung, ob primäre oder sekundäre Multiplicität, kann gelegentlich sehr schwer sein und bedarf im einzelnen Falle oft eingehender Ueberlegungen und Studien.

Borst bemerkt, daß es nur ein historisches Interesse hat, anzuführen, daß man seiner Zeit von eng humoral-pathologischen Vorstellungen eingenommen, die Geschwulstkrankheit als eine Säfteentmischung ansah und die Tumoren selbst durch Ablagerung krankhafter Stoffe aus dem Blut entstehen ließ. Von diesem Standpunkte wurden dann auch die metastatischen Geschwülste nicht in irgend ein Abhängigkeitsverhältnis zu einem primären Muttertumor gebracht, sondern sie erscheinen alle für sich selbständig als der gleiche Ausdruck der bestehenden Dyskrasie des Blutes, die sich dann eben nicht nur an einem Ort und in einem Organ, sondern an den verschiedensten Körperstellen manifestierte.

Nach dem, was hier gefunden ist, sehen wir aber, daß doch etwas wahres in diesen Vorstellungen liegt und daß wir auf einen nicht weit davon entfernten und nur modern modifizierten Standpunkt zurückkommen müssen. Man sieht wieder mal, daß man

auch schon vor vielen Jahrhunderten vorzüglich zu beobachten verstand und sich einzig und allein aus der Beobachtung heraus für damalige Zeit ausgezeichnete Vorstellungen zu schaffen vermochte; denn wenn auch nicht die Rede sein kann von einem Wiederaufleben der Humoralpathologie im eigentlichen Sinne, weil die Entstehung der Toxine oder „schlechten Säfte“ auf Rechnung einer anormalen Tätigkeit der Zellen gesetzt werden muss, so hat man doch mit diesen humoralen auf den ersten Blick grob erscheinenden Vorstellungen richtig den Sitz der Ursache herausgefunden resp. ihr Wesen geahnt und ist damit der Sache näher gekommen, als mit mancher anderen modernen Theorie, besonders derjenigen von der parasitären Ursache der Geschwülste. Schließlich stellen ja auch die Zellen in der Hauptsache nur flüssige Plasmamassen dar, sodaß man meinen kann, daß ein prinzipieller Unterschied zwischen Geweben und Gewebsflüssigkeiten überhaupt nicht besteht. Uebrigens hat die radikale Aufräumung humoralpathologischer Vorstellungen Virchow selbst garnicht besorgt, wie aus folgenden Bemerkungen v. Hansemann's (Das gleichzeitige Vorkommen verschiedenartiger Geschwülste bei derselben Person, Zeitschrift für Krebsforschung Bd. I Heft 3) hervorgeht: „Die Untersuchungen Virchows haben dann die Beziehung der Metastasen zu den primären Geschwülsten weiter gefördert. Für die Disseminationen in den serösen Höhlen wies er nach, daß sie durch Herabgleiten vom Primärtumor losgelöster Krebszellen entständen, während er für die übrigen Metastasen selbst noch bis in die 80er Jahre hinein — später hat er sich nicht mehr darüber geäussert — die Vorstellung hatte, daß von den primären Tumoren ein infektiöser Stoff ausgehe, der durch eine Art von katalytischer Wirkung die verschiedensten Organzellen zu heteroplastischen Wucherungen anzuregen im stande sei. Es ist psychologisch interessant, daß der Schöpfer der Cellularpathologie es nicht vermochte, sich von dieser humoralen Anschauung zu befreien.“ —

Bis zu einem gewissen Grade ist es hiernach auch wahrscheinlich, daß Entscheidungen, ob primäre oder sekundäre Multiplicität, mit Unrecht oft zu Gunsten der letzteren gemacht worden sind.

Die Tochtergeschwülste oder Metastasen gehen bekanntlich aus verschleppten Zellen hervor. Je nach dem Ort, an dem sich dieselben anzusiedeln pflegen, unterscheidet man lokale, regionäre und entferntere Metastasen. Die Metastasenbildung ist, wie wir schon gesehen haben, eine Eigenschaft der sog. bösartigen Neoplasmen und liegt in der Natur des schnellen und dabei infiltrierenden destruktiven Wachstums dieser Geschwülste resp. in letzter Linie in einer stärkeren Giftigkeit des sich bildenden Geschwulsttoxins und in der starken Affinität der Geschwulstzellen zu demselben. Nur selten treten Metastasen bei sog. gutartigen Tumoren auf, kommen aber vor und zeigen, wie a priori zu erwarten, daß ein scharfer qualitativer Unterschied zwischen bösartigen und gutartigen Neubildungen nicht zu machen ist (s. unten).

Die Verbreitung der Geschwulstkeime ist bei der Metastasenbildung sowohl auf dem Lymphwege als auch durch die Blutgefäße möglich. Besonders leicht führt das infiltrative Wachstum der Geschwulstzellen bei Sarcomen zu einem Vordringen derselben in die Lumina der Blutgefäße. Schon bei der Entstehung zeigen die Sarkome eine engere Anlehnung an den Blutgefäßapparat, während die Carcinome sich von vornherein mehr an die Lymphgefäße halten. Auch die hier beschriebenen Carcinome entstehen nicht durch Toxine, die direkt von dem Blut aus zugeführt werden; denn Blutgefäße (Kapillaren) grenzen ja garnicht unmittelbar an das Epithel, sondern enden eine ganz kurze Strecke vor demselben. Deshalb sehen wir in denselben fast überall zwischen den hyalo-colloiden Metamorphosen und dem Deckepithel resp. den unmittelbar angrenzenden Teilen des Drüsenepithels einen ganz schmalen Streifen normalen Bindegewebes.

Eine sehr interessante, die Vorliebe der Krebszellen für die Lymphbahnen besonders schön zeigende Form der krebsigen Lymphgefäßmetastase ist die sog. Lymphangitis carcinomatosa. Man trifft sie in serösen Häuten, im Zwergfell, in Lunge und Leber. Alle Lymphgefäße der betreffenden Region sind mit Krebsmassen ausgefüllt, so daß die mikroskopischen Bilder denen einer wohlgelungenen künstlichen Injektion des Lymphgefäßnetzes nicht nur entsprechen, sondern sie noch übertreffen. (Borst).

Natürlich ist das carcinomatöse Geschwulstgift, wie die ausgesprochenen pro- und regressiven Gefäß- und perivasculären Bindegewebsveränderungen in der Cutis und Subcutis meiner Carcinomart zeigen, auch im Blut vorhanden. An einer Stelle des Carcinom I ist dieses ganz besonders instruktiv zu beobachten. In schräger Richtung tritt bis dicht an das Epithel ein Gefäß; man sieht, wie die Epithelzellen an das Gefäß förmlich herangezogen worden und demselben direkt aufsitzen. Auch die weichen Drüsencarcinome, deren Stroma reich an weiten Blutgefäßen (Kapillaren) ist, und als schwammige, in allen Nuancen des Rot spielende Carcinome (Blutschwämme) bekannt sind, in denen Carcinomzellen den jungen Gefäßen direkt aufsitzen (Borst), lassen deutlich erkennen, daß auch im Blut das Toxin reichlich vorhanden ist. In die Blutbahnen können Carcinomzellen verhältnismäßig leicht nach Durchwachsung der dünnen Endothelrohre sowie auch von perivasculären Lymphräumen aus gelangen. Brechen Geschwulstzellen in größere Gefässe ein, so geschieht dieses sowohl beim Sarcom wie beim Carcinom selten in die Arterien, sondern vorzugsweise in die Venen. Auch dieses würde mit der aufgedeckten Aetiologie gut in Einklang zu bringen sein und dürfte nicht allein in der festeren Structur der Arterien seinen Grund haben. Man muß vielmehr annehmen, daß das Geschwulsttoxin in dem von den Körperzellen kommenden Blut in reicherer Menge vorhanden ist, als in dem arteriellen Blut. Deshalb finden wir auch ein thrombotisches Wachstum von Tumorzellen fast nur in Venen. Auch der Umstand, daß Carcinomzellen mit Vorliebe in den mit Toxin vielleicht noch stärker beladenen Lymphgefäßen wachsen, würde sich hiernach in einfacher Weise erklären.

Was das Gewebe an dem von einer Metastase befallenen Ort anbetriflt, so bleibt dasselbe selten ganz passiv. Die spezifischen Elemente gehen durch Druck, mehr aber wohl noch durch attrahierte Toxine und eigene giftige Stoffwechselprodukte der Metastasen zu Grunde. Darauf, daß die Krebskörper das Geschwulsttoxin anziehen und in ihrer nächsten Umgebung eine Anhäufung desselben zustande kommt, beruht offenbar auch, daß z. B. Carcinome bei allen ihren Metastasen häufig nach Qualität und Quantität ganz die gleiche Reaktion im Bindegewebe hervorrufen, wie an der Stelle der Primär-

geschwulst. Bei vielen Scirrhen haben deshalb die Metastasen durchweg scirrhösen Charakter; papilläre Krebse können wiederum papillär gebaute Sekundärgeschwülste setzen. Dieselben Ursachen sorgen auch dafür, daß der Blutgefäßbindegewebsapparat in Wucherung gerät und neues Stroma und neue Gefäße für die wachsende Tochtergeschwulst liefert. Daß durch ein Geschwulsttoxin Bindegewebe und auch Gefäße neu gebildet werden kann, zeigt ja deutlich das entsprechende Verhalten des Bindegewebes bei eben beginnenden Krebsen, auf welches Ribbert seine Theorie begründete.

Was die Wachstumschnelligkeit anbetrifft, so kann man nicht selten beobachten, daß die Tochtergeschwülste viel rapider wachsen und viel größeren Umfang erreichen als der Haupttumor; z. B. kann eine Leber mit hunderten von kleinen und großen medullären, metastatischen Krebsknoten durchsetzt sein, während die Primärgeschwulst ein fast übersehbares kleines flach ulceriertes Rektalcarcinom darstellt (Borst). Auch dieses Verhalten findet offenbar seine einfache Erklärung in rein lokalen Verhältnissen, besonders in der Blut- resp. in der Toxinverteilung.

Von großem Interesse ist ein Vergleich der Tochtergeschwülste mit denen der Muttergeschwülste in Hinblick auf die feinere Morphologie und Biologie derselben. v. Hansemann hat darauf aufmerksam gemacht, daß die Metastasen in ihrem feineren Bau und bezüglich sonstiger spezifischer Eigentümlichkeiten dem Primärtumor bald sehr ähnlich sein können, bald bemerkenswerte Unterschiede erkennen lassen. Manchmal ist es geradezu erstaunlich, mit welcher Zähigkeit die Geschwulstparenchyme auch nach ihrer Verpflanzung in die verschiedensten Organe die Eigenschaften der Muttergewebe beibehalten. Andererseits sind doch auch wieder in vielen Fällen mehr oder weniger weitgehende Differenzen vorhanden. Für die morphologischen Verhältnisse sowohl der Muttergeschwülste als der Metastasen kommen also in Betracht, 1. die Toxinqualität resp. -quantität, 2. äußere in lokalen Verhältnissen gelegene Einwirkungen, welche die Proliferation der Zellen hemmen oder fördern. Letztere bewirken z. B., daß ein Brustkrebs in dem derben Mammabindegewebe ganz atypischen Bau zeigt und nur solide Zellnester produziert, während in dem lockeren

Gewebe der regionären Lymphdrüsen eine freiere Entwickelung möglich ist, d. h. drüsenartige Bildungen entstehen und damit die ursprünglichen Strukturen der Muttergeschwulst wieder deutlicher und prägnanter zum Ausdruck kommen. v. Hansemann hat nun behauptet, daß die etwa vorhandenen Abweichungen vom Typus der Primärgeschwulst in den Metastasen gradatim immer stärker werden, je weiter sich die Geschwulst generalisiert (Anaplasie). Das trifft nun zwar nicht immer zu, wie das eben angeführte Beispiel zeigt, gilt aber für die Mehrzahl der Fälle und kann um so weniger befremden, als es bei dem einmal begonnenen Prozeß eine Art Circulus vitiosus gibt. Die Körperzellen produzieren ein Gift, deren Gegenwart und Anhäufung für sie selbst nicht gleichgültig sein kann. Es kommen dazu die Stoffwechsel und Zerfallsprodukte der schon bestehenden Geschwulstmassen und äußere schädigende Momente wie Ulceration, Entzündung etc. Dieses alles dürfte die Körperzellen und damit Qualität und Quantität des Geschwulstgiftes nicht unbeeinflußt lassen. Hierzu würde dann auch passen, daß mit der fortschreitenden Anaplasie die funktionellen Leistungen in den Metastasen mehr und mehr nachlassen. Auch an mehrfachen Recidiven ein und derselben Geschwulst will man eine fortschreitende Anaplasie beobachtet haben, indem die jeweils neu entstandenen Metastasen der Muttergeschwulst immer unähnlicher wurden. Auch dieses kann nicht wunderbar erscheinen, da es sich durch eine einfache Steigerung der hier in Betracht kommenden krankhaften Stoffwechselvorgänge resp. durch eine quantitativ zunehmende Giftigkeit des Geschwulsttoxins, für deren Bestehen das hartnäckige Recidivieren den besten Beweis abgibt, erklären läßt.

Was schließlich die Frage anbetrifft, ob eine Verschleppung von Geschwulstzellen jedesmal zur Entwicklung von Tochtergeschwülsten führt, so ist dieses zu verneinen. Zunächst läßt sich annehmen, daß nur voll lebenskräftige und widerstandsfähige Zellelemente zur Fortpflanzung kommen. Es gehen also die zahlreichen hinfälligen oder bereits in regressiver Metamorphose begriffenen Zellen, deren Proliferationsenergie äußerst gering oder erloschen ist, zu Grunde. Das Geschwulsttoxin ist ja doch für die junge Geschwulstzelle, noch mehr wie für die durch Gelegenheitsursachen geschädigte Körperzelle, aus

der durch die Einwirkung dieses Geschwulstgiftes eine Geschwulstzelle hervorgeht, ein Reiz, ein Gift, das in den Lymph- und Blutgefäßen unter Umständen noch besser als an dem Orte der Entstehung der Geschwulst zu seiner vollen Einwirkung gelangt und dem hinfällige Geschwulstzellen nicht zu widerstehen vermögen.

Auch auf Schädigungen, die die Fähigkeit des Körpers, aus dem Zusammenhang gerissene Zellen dem Untergang zuzuführen, durch Stoffwechsel- und Zerfallsprodukte der Neubildungen oder auch durch die Qualität resp. Quantität des Geschwulstgiftes selbst erleidet, wird es ankommen, ob es zur Ansiedelung von in Blut und Lymphe kreisenden Tumorzellen kommt oder nicht. Je virulenter also das Geschwulstgift ist, desto stärker ist auch die Geschwulstproliferation, desto zahlreicher werden Tumorzellen in Lymph- und Blutgefäße gelangen, desto mehr werden aber auch hinfällige Geschwulstzellen zu Grunde gehen, da mit der Intensität des Geschwulstvirus die Unreife und der leichte Zerfall der Tumorzellen Hand in Hand geht, und desto stärker wird die Resorptionsfähigkeit des Körpers den Geschwulstzellen gegenüber geschädigt werden, so daß einzelne derselben doch festen Fuß fassen. Deshalb können auch nach rechtzeitiger Exstirpation einer Primärgeschwulst Keime, die bereits in den Kreislauf gelangt sind, wieder unschädlich gemacht werden; sogar von einer Rückbildung schon vorhandener Metastasen nach Entfernung des Hauptherdes ist berichtet worden. Die Möglichkeit derartiger Vorkommnisse liegt ohne weiteres vor, nämlich dann, wenn es sich um nicht allzu virulente Toxine handelt, resp. die Bildung derselben im Nachlassen begriffen und die Resorptionsfähigkeit des Körpers noch eine normale ist. Auch lokale allgemeine und physikalische Bedingungen dürften für das Haftenbleiben und für die Vermehrung verschleppter Geschwulstzellen von Einfluß sein. Daß Tumorzellen in Blut und Lymphe kreisen können, ohne daß Metastasen entstehen, der Körper also unter gewissen Umständen mit disseminirten Tumorzellen fertig wird, ist auch direkt beobachtet worden (Lubarsch, Borst). Daß eingeschleppte Geschwulstzellen nicht überall die zusagenden Existenzbedingungen finden, geht endlich auch daraus hervor, daß manche Organe so über-

aus selten von Metastasen heimgesucht, andere wieder bevorzugt werden, welcher Umstand auch mit dem besonderen Stoffwechsel der einzelnen Organe, der ja in jedem ein anderer ist, zusammenhängen mag. Prostata- und Schilddrüsenkrebse metastasieren z. B. mit Vorliebe in die Knochen, Melanosarcome des Auges in die Leber.

Bei Krebs oder Sarcom eines paarig vorhandenen Organes erfolgt die Metastase gern in das andere symmetrische Organ; auch ist beobachtet, daß sich Metastasen mit Vorliebe in jenem Organ lokalisieren, in welchem die Primärgeschwulst sitzt. Die Geschwulstzellen finden offenbar in dem Milieu derjenigen Zellen, von denen sie in direkter Abstammung entstanden sind, die zusagendsten Existenzbedingungen für eine sekundäre Ansiedlung und Fortwucherung, was gleichfalls mit dem besonderen Stoffwechsel dieser Organe zusammenhängen dürfte.

Auch das späte Auftreten von Metastasen in gewissen Fällen bezw. das Hervortreten von Metastasen lange Zeit, oft Jahre nach Exstirpation der Primärgeschwulst (Ribbert, Mikulicz, Küster, Borrmann) könnte so erklärt werden, daß die Toxinbildung im Körper durch die Beseitigung der Hauptgeschwulst einerseits, durch vorsichtigere Lebensweise nach der Operation andererseits, vielleicht auch dadurch, daß mittlerweile geschwulstdisponierende Lebensperioden und andere Umstände sistiert haben, zum Stillstand gekommen ist, schließlich aber wieder hervortritt, was nicht wunderbar wäre, da es sich doch um einen in Bezug auf die Zell- resp. Stoffwechselfunktionen fehlerhaft disponierten Organismus handelt; die auf diesen Wucherungsreiz eingestellten Metastasen, die bis dahin nur gleichsam vegetierend bestanden haben, erwachen zu neuer Proliferation.

Auch über die Recidivbildung bekommen wir durch diese Beobachtungen nach einer bestimmten, bis dahin dunklen Seite hin sichere Aufschlüsse. Carcinom II ist zweifellos ein sogen. regionäres oder diskontinuierliches Recidiv resp. ein Recidiv durch Neuerkrankung; denn es ist nicht allein in einiger Entfernung von dem Carcinom I aufgetreten, sondern auch längere Zeit nach der Exstirpation dieses Primärtumors entstanden. Außerdem geht die eben beginnende, nichtsdestoweniger aber schon deutliche Carcinombildung durch Neuerkrankung dieses

ca. $1\frac{1}{2} \times 2$ cm großen Hautbezirkes aus den Serienschnitten unzweideutig hervor, da sich kleinste Krebszellengruppen nirgends anderswo, als in nächster Nähe des Epithels finden, deren Abstammung von letzterem, wie besonders Fig. 12 und 14 erkennen lässt, zweifellos ist. Man hat gemeint, daß in der Regel 3 Jahre nach der Exstirpation die Gefahr eines Recidivs gering sei. Aus der aufgedeckten Ursache der Blastomatose erkennt man nun aber ohne weiteres, daß jemand, der an einer bösartigen Geschwulst erkrankte, nie sicher sein kann vor einem Neuausbruch des blastomatösen Prozesses. Es könnte dieses nur der Fall sein, wenn es zugleich mit der Exstirpation der Geschwulst gelänge, die anormalen Stoffwechselvorgänge der Körperzellen dauernd zu beseitigen. Die relativ wenigen bösartigen Neubildungen, bei denen eine Recidivbildung für alle Zeit ausbleibt, stellen offenbar diejenigen Ausnahmen dar, bei denen eine Gesundung der Körperzellen, eine Rückkehr zu normalen Stoffwechselfunktionen und damit eine Sistierung der Giftbildung dauernd eintritt. Daß derartiges tatsächlich möglich ist, kann schon aus dem natürlichen Verlauf der Geschwülste entnommen werden, der oft deutliche Besserungen und Stillstände erkennen läßt. Vielleicht kann auch einmal durch den Mangel einer ausreichenden Gelegenheitsursache bei einer weniger bösartigen Geschwulstbildung für immer ein Recidiv durch Neuerkrankung ausbleiben.

Daß also Carcinom II ein exquisites regionäres Recidiv durch Neuerkrankung ist, wurde durch die genaue Beobachtung seiner Entwicklung und durch die mikroskopische Analysierung einwandsfrei bewiesen. Es behält deshalb Tiersch mit seiner Definition des zeitlich diskontinuierlichen Recidivs, d. h. also des regionären Recidivs, welches er auf Neuerkrankung zurückführt, Recht. Höchstwahrscheinlich handelt es sich in der Mehrzahl der Fälle auch bei denjenigen Recidiven, die viel später, bis 20 Jahre nach der Operation, beobachtet worden sind, um Neuerkrankungen und nicht um in dem Narbengewebe liegen gebliebene Geschwulstkeime, wie bis dahin fast ausschliesslich geglaubt wurde; denn man kann sich nur schwer vorstellen, daß derartige „ruhende Keime" (König) wirklich noch nach so vielen Jahren eine Proliferationsfähigkeit besitzen könnten. Die Hauptsache ist jedenfalls auch bei diesen

Recidiven, daß die Körperzellen wieder anfangen, ein Geschwulstgift zu producieren und dieses kann ebenso gut regelrecht im normalen Verbande liegende Zellen zur blastomatösen Proliferation bringen, zumal von einer Narbe aus, die leicht Irritationen ausgesetzt und Rückbildungsvorgängen (Schrumpfung, dadurch Abknickung von Gefäßen etc.) unterworfen ist. Es ist übrigens gerade aus diesen Vorkommnissen sehr deutlich zu entnehmen, daß die Toxinbildung eine zeitliche sein kann.

Daß soviel seltener gutartige Tumoren Recidive zeigen, erklärt sich durch eine weniger virulente Giftbildung, die einerseits leichter sistieren kann, andererseits die sog. gutartige Geschwulst nicht zur Infiltration, sondern zu dem langsamen expansiven Wachstum bringt, so daß deren radikale Entfernung meist leicht gelingt und die so häufige Ursache der Recidive aus zurückgebliebenen Keimen in Fortfall kommt. Gelangen trotz dieses Wachstums Geschwulstzellen zur Verschleppung, was nach Lubarsch übrigens häufiger der Fall sein dürfte, als man für gewöhnlich glaubt, so haben diese viel geringere Aussicht zur Ansiedlung zu kommen, da der Organismus, weil nur leicht blastomatös erkrankt, noch mehr über die Fähigkeit verfügt, derartige aus dem Zusammenhang gekommene Zellen zu vernichten.

Was ferner die Rückwirkung auf den Allgemeinzustand, die bei einer Anzahl von Blastomen zu konstatieren ist, anbetrifft, so sehen wir, daß nicht so sehr die gutartigen Geschwulstformen, deren Rückwirkungen und Schädigungen mehr lokaler Natur sind, als vielmehr gerade die malignen Neubildungen, also diejenigen, welche einer viel heftigeren Giftwirkung ihre Entstehung verdanken, jenen Symptomenkomplex hervorrufen, den man als die Geschwulstcachexie bezeichnet. Kein Wunder, daß ein derartiges im Blute kreisendes Gift Schwund des Fettpolsters, Atrophie der Organe, degenerative Zustände verschiedener Art und auch Veränderungen des Blutes hervorzurufen im stande ist. Sekundäre Momente, wie ulceröser Aufbruch einer Geschwulst, chronische Eiterungen, Autointoxikationen, entstehend durch Aufnahme schädlicher Stoffe infolge ulcerösen Aufbruchs oder aus regressiven Metamorphosen oder durch Aufnahme toxischer Stoffe des Geschwulstparenchyms, ferner funktionelle Schädigungen bei besonderem Sitz (Speise-

röhre, Magen etc.) und Wichtigkeit des befallenen Organes sind natürlich gleichfalls bei dieser Frage in Betracht zu ziehen und können an sich schon zu einer schweren Diathese der Säfte führen. Durch derartige Folgezustände erfahren, wie schon bemerkt, natürlich auch die an der Giftbildung beteiligten Körperzellen eine weitere Schädigung, so daß ihrerseits wieder mit einer gesteigerten Toxinbildung geantwortet wird. Daß eine Geschwulstcachexie auch ohne äußere Momente zustande kommen kann, einzig und allein durch die Wirkung des Geschwulsttoxins auf den Gesamtorganismus, geht daraus hervor, daß es auch nicht oder doch nur wenig ulcerierte Geschwülste (kleine Krebse) gibt, bei denen eine schwere Rückwirkung auf den Allgemeinzustand zu constatieren ist.

Was weiter den Begriff der Gut- nnd Bösartigkeit der Geschwülste und die hieran anzuschliessende Einteilung derselben anbetrifft, so leuchtet es in Hinblick auf die erkannte Geschwulstursache ein, daß diese von vorwiegend klinischen Gesichtspunkten aufgestellten Kriterien ein befriedigendes Einteilungsprinzip nicht geben können, da zwar für die meisten Fälle die Regel gilt, daß die anatomisch durch langsames expansives Wachstum und durch vollkommenere Gewebsreife ausgezeichneten Geschwülste die klinisch gutartigen, die infiltrativ und schnell wachsenden unreifen metastasierenden und recidivierenden die klinisch bösartigen sind, daß aber dieses durchaus nicht allgemein der Fall ist. Es können z. B. auch als gutartig geltende Geschwülste, wenn sie nicht völlig exstirpiert werden, recidivieren; es können expansiv und langsam wachsende Tumoren zerfallen und ulcerösen Aufbruch zeigen (Chondrome). Es gibt ferner infiltrierend wachsende Tumoren, bei welchen keine Metastasen zu entstehen pflegen, z. B. Gliome, Ulcus rodens, und es können auch vereinzelte Geschwulstformen mit weitgehender Gewebsreife Metastasen setzen (Chondrome, Myome, Adenome). Ja es ist sogar behauptet worden, daß einfach hyperplastische Geschwülste der Schilddrüse, der Leber metastasieren können (n. Borst). Eine scharfe Grenze zwischen Gutartigkeit und Bösartigkeit gibt es also bei der Blastomatose ebenso wenig wie bei anderen ätiologisch zusammengehörigen Krankheitsprozessen und kann es nach der erkannten Ursache nicht geben. Qualität, Quantität

resp. Virulenz des Geschwulstgiftes, Individualität der diesem Gifte ausgesetzten Gewebe sind eben zu verschieden und wechseln in zu weiten Grenzen.

Es kann auch bei der festgestellten Ursache nicht Wunder nehmen, daß alle anderen bis dahin aufgestellten Einteilungsprinzipien im einzelnen versagten und sich als ungenügend erweisen mußten. Weder das rein morphologische Einteilungsprinzip, noch die histogenetische Betrachtungsweise, noch biologische Momente vermögen bei einer derart zu Grunde liegenden Ursache, deren chemische Konstitution offenbar eine so verschiedenartige ist, in dieses große Gebiet der Pathologie Klarheit zu bringen. Können ja doch ganz unreife Wachstumsprodukte ohne besondere morphologische oder biologische Eigenart sein und Geschwülste verschiedenster Provenienz morphologisch völlig übereinstimmen, garnicht zu reden von den vielfachen Uebergängen der einzelnen Geschwulstarten und besonders den Mischgeschwülsten, bei denen an dem eigentlichen blastomatösen Prozeß nach Analogie der fibroepithelialen Geschwülste mehrere Gewebe mehr weniger gleichmäßig beteiligt sind. Aber auch einfache Geschwülste von bekannter Herkunft wie die Geschwülste der Nebennieren und der Eihäute sind bekanntlich nur gewaltsam in die eine oder andere Gruppe einzuzwängen.

Zu einer das eigentliche Wesen und Ursache des blastomatösen Prozesses berücksichtigenden wahren ideal-wissenschaftlichen Einteilung, die nur eine ätiologische sein kann, werden wir deshalb nicht eher kommen, bis wir im stande sein werden, in den Körpersäften das Geschwulstgift durch chemische Analyse nachzuweisen und in jedem Falle chemisch zu definieren, was wohl noch recht lange dauern wird. Vorläufig werden wir uns deshalb noch mit einer Kombination morphologischer, histogenetischer und biologischer Prinzipien bei der Einteilung und Benennung der Blastome behelfen müssen. Möglich vielleicht, daß es, wo diese Prinzipien versagen, gelingt, auf biochemischem Wege zu einem brauchbaren Einteilungs- resp. Bestimmungsmodus zu kommen, da es nicht ausgeschlossen erscheint, daß in vitro Reaktionen und intime Beziehungen der in Frage kommenden normalen Zellen gegenüber den in der Blutflüssigkeit befindlichen Toxinen nachzuweisen sind, falls nicht etwa eine allzugroße Zersetzlichkeit der Toxine auch diesen Weg versperren sollte.

Auch die rätselhafte maligne Degeneration der Geschwulstbildung, welche darin besteht, daß die Geschwülste oft früher oder später im Anschluss an ein Trauma, eine Entzündung oder an gewisse Epochen des Lebens oder auch ohne jeden ersichtlichen Grund eine hochgradige Steigerung und Beschleunigung der Proliferation erkennen lassen und damit aus der Gutartigkeit in die Bösartigkeit übergehen, findet durch die vorliegenden Beobachtungen eine sehr einfache Erklärung. Daß es eine verschiedene Qualität von Geschwulsttoxin gibt, und daß auch die Quantität innerhalb ein und derselben Geschwulst eine wechselnde sein kann, ersehen wir deutlich aus der Gegenüberstellung der bis dahin bekannten eben beginnenden Krebse, bei denen immer nur eine progressive Bindegewebsveränderung gefunden wurde und meiner beiden Carcinome, bei denen das Geschwulsttoxin virulenter erscheint und weit überwiegend mit einer regressiven Veränderung des Bindegewebes manifest wird, während progressive Veränderungen nur zu finden sind, wo das Toxin durch die Avidität des durch Gelegenheitsursachen biologisch veränderten Epithels ein mittleres Maß resp. Stärke erreicht. (Statt an ein mittleres Maß, d. h. also an eine Verminderung der Quantität kann man auch an eine qualitative Aenderung, an eine Aenderung in der Zusammensetzung des Toxins durch an bestimmten Stellen bestehende besondere Affinitätsverhältnisse des Epithels denken.) Diese hier in Bezug auf die Virulenz festgestellte Verschiedenheit des Geschwulsttoxins lässt ohne weiteres die Vorstellung zu, daß sich die im Gange befindliche Toxinbildung auch einmal quantitativ oder auch qualitativ in der Art ändern kann, daß die Virulenz dadurch einen höheren Grad gewinnt. Es liegt in der Natur der Sache, daß der Grund hierfür nicht immer augenfällig zu sein braucht; ein ausreichender Anstoß ist aber auch hierfür oft festzustellen. So sehen wir, wie schon bemerkt, das maligne Wachstum einer bis dahin gutartigen Geschwulst nicht selten zeitlich mit gewissen Perioden des Lebens zusammenfallen (Pubertät, Schwangerschaft), welche infolge eines lebhafteren Stoffwechsels mit einer Mehrleistung und stärkeren Inanspruchnahme der Körperzellen verbunden sind. Daß ein Organismus, der sich durch Bildung eines wenn auch nur gutartigen (schwachen) Geschwulsttoxins in Bezug auf seine Stoffwechsel-

funktionen als fehlerhaft erwiesen hat, infolge dieser Mehrbelastung noch weiter in diesen fehlerhaften Bahnen fortschreitet, kann nicht wunderbar erscheinen. Auch die senile Involution stellt eine Lebensperiode dar, in welcher große Neigung zu einer malignen Degeneration von Geschwülsten besteht. Hier dürfte es die abnehmende Lebensenergie der Zellen sein, welche eine Rolle spielt. Die fehlerhaften Stoffwechselvorgänge bezw. die Virulenz des Toxins können also unter solchen Umständen leicht eine Steigerung erfahren und dadurch die maligne Degeneration der bis dahin gutartigen Geschwulst besorgen. Aber auch außerhalb solcher Lebensperioden kann diese Steigerung der Virulenz des Geschwulsttoxins eintreten. Lokale Ursachen, wie Trauma und Entzündungen stellen alsdann wieder nur die Veranlassungsursachen dar, welche die Malignität mehr weniger früh in die Erscheinung treten lassen. Aeußere Ursachen können auch durch ihren Wegfall eine stärkere Wachstumsverwilderung veranlassen. In diesem Sinne kommen in Betracht Befreiung einer Geschwulst von einer umschliessenden Kapsel durch Dehnung und Sprengung, Nekrosen, Erweichungen u. a. Es erfolgt dadurch die Fortnahme eines auf den Blutgefäßen lastenden Druckes, was gleichbedeutend ist mit einer stärkeren Zufuhr von Geschwulsttoxin einerseits, mit einer Schädigung bezw. konsekutiven Verstärkung der Affinität der zur malignen Degeneration prädestinierten Zellen zu dem Geschwulstgift durch chronische Blutüberfüllung andererseits. Wenn dagegen gewisse Geschwülste auch bei infiltrierendem Wachstum, selbst nach Hineingelangen ihrer Elemente in Blut- und Lymphgefäße, nicht jene Eigenschaften erlangen, die wir von malignen erwarten und wenn ferner keine äußere Einwirkung irgend welcher Art imstande ist, manche Geschwülste aus dem sog. gutartigen Stadium herauszubringen (Borst), so spricht das erstere dafür, daß das Geschwulsttoxin, vielleicht infolge des verschiedenen das Gift modificierenden Stoffwechsels der Organe, nicht überall im Körper zu der gleichen Wirkung gelangt, während das letztere beweist, daß äussere Momente, die bei der malignen Degeneration in Betracht kommen, ganz wie bei der eigentlichen Entstehung der Geschwülste nur Veranlassungsursachen sind, daß etwas hauptsächliches noch hinzukommen muß, nämlich eine Aenderung

der Quantität oder Qualität des Geschwulstgiftes. Damit läßt sich gut in Einklang bringen, daß es, wie Borst bemerkt, meist ganz bestimmte dem Pathologen wohlbekannte Geschwulstformen sind, welche erst ein gutartiges Stadium durchlaufen, ehe sie ihre wahre Natur hervorkehren

Eine derartige maligne Degeneration kann natürlich an einer oder an mehreren umschriebenen Stellen oder ganz diffus in der fertig gebildeten Geschwulst Platz greifen. Man findet deshalb in einer maligne entarteten Geschwulst häufig ausgereifte und unausgereifte Strukturen neben einander. In Hinblick auf die gefundene Geschwulstursache ist nur anzunehmen, daß die atypischen Strukturen aus den typischen entstehen. Deshalb findet man in solchen Tumoren z. B. Drüsen mit einschichtigem und mehrschichtigem Epithel und daneben solide Epithelnester, oder fertige durch Interzellularsubstanzen ausgezeichnete Bindesubstanzgewebe neben rein zelligen Partien etc. Gewisse Zellpartien reagieren aus individueller Verschiedenheit eben früher auf das jeweilige Geschwulstgift, was auch bei meinem Ca II deutlich zu erkennen ist. Wie Lubarsch bemerkt (Pathologische Anatomie und Krebsforschung), findet man besonders im Magen und Darm, Uterus und Gallenblase, hier und da auch in der Leber und Nieren, alle Uebergänge von typischen zu destruierenden Neubildungen. „Oft genug“, sagt derselbe, „habe ich Fälle gesehen, wo sich im Magen und Darm neben chronischer hyperplastischer Entzündung multiple polypöse Adenome, und dann, an einer oder der anderen Stelle ein Carcinom fand. . . . Im Magen und Darm pflegt dann der Krebs meist an der tiefsten Stelle des Organs (Pylorus, Rectum) zu sitzen, wo sich die reizenden Stoffe am stärksten ansammeln und meist auch die stärkste Wirkung entfalten konnten.“ Was das letztere anbetrifft, so ist, wie aus dem vorstehenden hervorgeht, der Zusammenhang auch hier der, daß die die Veranlassungsursache abgebenden (mechanischen und chemischen) Reize eine starke Blutüberfüllung herbeiführen. Durch die chronische Blutstauung und auch durch die Einwirkung chemischer Gifte (Eiterungen, Zersetzungsproducte) werden die zur malignen Entartung praedestinierten Zellen biologisch verändert resp. in ihrer Widerstandsfähigkeit dem Geschwulstgift gegenüber geschwächt. Da mit der Blut-

überfüllung eine stärkere Toxinanhäufung Hand in Hand geht, so verfallen an solchen Stellen die derart disponierten Zellen zuerst der malignen Degeneration.

Es erklärt sich übrigens hieraus in der Hauptsache auch des Weiteren der heilsame Effect einer einfachen, die Stauungen der Ingesta ausschaltenden Gastroenterostomie bei Magencarcinom, nach der, wie Czerny berichtet, Patienten für viele Jahre gesund bleiben und die fühlbaren Tumoren verschwinden können. Das gleiche trifft für Darmcarcinom nach Anlegung eines Anus praeternaturalis zu, deren Träger manchmal nach einer derartigen gleichsam entlastenden Operation noch ein Jahrzehnt leben können.

Wir sehen also die oben citierte Ueberlegung Marchand's, der nur hinzuzufügen ist, daß sie für sämmtliche Geschwulstbildungen Geltung hat, durch die vorliegenden Beobachtungen eine einwandsfreie Bestätigung finden, und es erscheint damit nicht allein für die epithelialen Neubildungen, sondern für das ganze große Gebiet der Geschwulstbildungen endlich das gefunden und bewiesen, was nicht allein die wahre Erklärung gewisser an sich richtiger Beobachtungen gibt, auf die sich die Haupttheorien der Geschwulstgenese gründen, sondern auch die Lücken dieser Theorien beseitigt, die rätselhaften Eigenschaften der Geschwulstzellen, die den Gesetzen der Organisation ganz zu widersprechen scheinen, einheitlich erklärt und auf alle Fragen Antwort zu geben vermag, die bezüglich der Entstehung der Geschwülste gestellt werden können.

Es ist zu verwundern und wohl nur durch die s. Zt. allzu radikal durchgeführte Aufräumung mit humoralen dyskrasischen Anschauungen resp. durch die geringe Kenntnis, die wir über den pathologischen Chemismus der Gewebe und Gewebsflüssigkeiten besitzen, zu erklären, daß dieser hervorragende Forscher mit den oben citierten theoretischen Darlegungen unter der großen Zahl von möglichen und unmöglichen Theorien nicht zur herrschenden Meinung gekommen ist. Denkt man an die bindegewebigen und endothelialen Neubildungen mit ihren innigen Beziehungen zu den Gefäßen, d. h. der vielfach deutlichen perivasculären Anordnung der Geschwulstzellen, welche, oft dicke Zellscheiden und Zellmäntel bildend, bei gewissen malignen Arten mit Vorliebe in die Blutbahnen einbrechen,

so könnten diese Feststellungen fast wie das Ei des Columbus erscheinen.

Auch andere Autoren vor und nach Marchand haben mit ähnlichen Auffassungen und Anschauungen kaum irgendwo Zustimmung erfahren. So hatte schon Billroth an eine spezifische, allgemeine Geschwulstdiathese gedacht. erreicht durch Störungen der allgemeinen Körperernährungen und der allgemeinsten Lebensbedingungen, durch welche abnorme Stoffe von spezifisch-irritierender Wirkung auf diese oder jene Körperstellen oder Organe erzeugt würden (n. Borst). Auch diese Definition trifft offenbar den Kern der Sache in vorzüglicher Weise und es scheint mir in derselben sogar ein Hinweis zu liegen, was zu tun ist, um Geschwulstbildungen, wenigstens denjenigen, die erworben werden können, wenn auch nur in einem beschränkten Teile der Fälle, vorzubeugen. Wie bekannt hat man geglaubt, festgestellt zu haben, daß die Zahl der bösartigen Geschwülste speziell der Krebserkrankungen, eine Steigerung erfahren hat. Bei der festgestellten Ursache erscheint dieses nicht unwahrscheinlich. Man muß hierbei in Betracht ziehen, daß das heutige Erwerbsleben fast alles von der früheren ruhigen, patriarchalischen Daseinsführung verloren hat. Daß in dem gegenwärtigen erschwerten Kampfe ums Dasein der Organismus als Ganzes oder in seinen einzelnen Gewebsbestandteilen leicht überanstrengt werden und functionell Schaden nehmen kann, ähnlich wie sich dieses [wohl auch infolge nicht völlig neutralisirter (toxischer) Stoffwechselprodukte], ja so häufig und greifbar für ein einzelnes gegen Gifte sensibelstes Organ, für das Nervensystem, feststellen läßt, kann nicht sehr wunderbar erscheinen. Es kommt dazu, daß sich dieser Kampf ums Dasein immer weniger in der freien Natur, oft auch noch in engen, feuchten und dunklen Wohnungen abspielt und außerdem eine große Reihe von Reiz- und Genußmitteln gezeitigt hat, die, wie der Alkohol und vieles andere, nicht blos das Nervensystem, sondern ebenso auch alle übrigen Körperzellen in ihren biologischen Functionen zu schädigen und zu schwächen geeignet sind. Wir sehen die Schwächung und Ueberanstrengung der Körperzellen sogar schon im frühesten Kindesalter einsetzen und zwar durch die immer mehr zur Regel werdende künstliche Ernährung der Säuglinge mit oft

recht mangelhaften und ungeeigneten Surrogaten. In dieser vielfach unnatürlichen Lebensweise, die die Kultur schafft, dürfte es z. B. auch begründet sein, daß, wie v. Leyden berichtet, die amerikanischen Neger ebenso häufig an Krebs erkranken, wie die weiße Rasse, während derselbe unter der Negerbevölkerung Afrikas fast unbekannt ist. In Einklang hiermit steht, daß auch die Entwickelung von Geisteskrankheiten bei den Negern Nordamerikas, die, ohne Kultur, unberührt von diesen Krankheiten blieben, eine überaus starke ist.

Nach dem Vorstehenden würde auch die Beobachtung, daß in größeren Städten Krebserkrankungen häufiger als auf dem Lande sind, zu verstehen sein.

Offenbar sind die Noxen, die die anormalen Stoffwechselvorgänge der Körperzellen bei von Hause aus bestehender functioneller Schwäche derselben oder auch ohne solche auszulösen vermögen, sehr mannigfaltiger Art. U. a. erklären sich hiernach auch die krebsigen Neubildungen nach starkem, chronischen Arsengebrauch (daß As Krebs heilen, bei chronischem starken Gebrauch aber auch hervorrufen kann, schließt keinen Widerspruch in sich), der Lymphosarcome bei Bergwerksarbeitern in den arsenhaltigen Schneeberger Gruben, ferner die (oft multiplen) Hautkrebse der Arbeiter in Paraffin- und Steinkohlentheerfabriken, die carcinomatösen und sarcomatösen Blasengeschwülste bei Anilinarbeitern etc.

Aehnliche Schädlichkeiten, wie sie bei Paraffin- und Theerarbeitern einwirken, kommen offenbar auch bei der Entstehung des Scrotalkrebses der Schornsteinfeger in Betracht (Einatmung von Brenzproducten).

Die spanische Krebssammelforschung verzeichnet unter Mitwirkung besonderer Umstände bei der Entstehung des Krebses starkes Rauchen. Das Rauchen und zwar ein ununterbrochenes Rauchen ist in Spanien sehr an der Tagesordnung (H. Leyden). Vielleicht spielt auch hier, mehr wie die Schädlichkeit des Nicotins, die Einwirkung der Brenzproducte des Tabaks eine Rolle.

Auch Syphilis wurde als ein allgemein prädisponierendes Moment für die Geschwulstbildung angesehen (Esmarch). Esmarch fand in gewissen Gegenden, in welchen hereditäre

Lues grassierte, auffallend häufig zugleich bösartige Neubildungen bei den Trägern der luetischen Erkrankung bezw. deren Nachkommen (n. Borst). Hierbei kann man daran denken, daß nicht allein das syphilitische Virus resp. die dasselbe begleitenden Toxine, sondern auch die gegen dasselbe angewandten Mittel wie Quecksilber und Jodkali die in Frage kommende Toxinbildung der Körperzellen verursachen können. Daß aber differente Arzneikörper bei dem Zusammentreffen solcher Affectionen mit Neubildungen nicht ausschließlich in Betracht kommen, geht daraus hervor, daß Carcinomentwickelung auch nicht so selten während einer chronischen fortschreitenden Tuberkulose oder auch aus frischen und alten lupösen Veränderungen der Haut und der Schleimhäute, bei welchen Affectionen besondere differente Medicamente nicht zur Anwendung kommen, beobachtet werden. Uebrigens sind aus der Beziehung dieser letzteren Affectionen zu carcinomatösen Neubildungen auch Rückschlüsse auf die Vorbedingungen zur Entstehung der Tuberculose bezw. auf das Wesen der hereditären Disposition und die Bedeutung der Konstitution, Momente, die bei dieser und auch bei anderen Infectionskrankheiten offenbar eine große Rolle spielen, möglich.

Auch chronische Entzündungen und Eiterungen können für die Entstehung der Blastomatose resp. einer blastomatösen Toxinbildung in Betracht kommen, wie aus dem Zusammentreffen von Krebs mit geschwürigen fistulösen Prozessen, mit Knochenfisteln und Sequesterhöhlen, mit chronischen Katarrhen des Magens, des Endometriums und der ableitenden Harnwege nach dem Dargelegten zu schließen ist und womit der innere Zusammenhang aller dieser Beobachtungen klar wird.

Angeblich sollen auch unsere Gefängnisse krebsfrei sein (v. Leyden). Dieses ließe sich mit der Ausschaltung des Abusus von Reizmitteln, besonders des Alcohols, bei Männern sowie mit dem Fortfall von Schwangerschaft und Lactation bei Frauen in Beziehung bringen.

Sehr auffallend muß es dagegen erscheinen, daß auch die Bevölkerung, die in Bergwerken arbeitet, also einer Beschäftigung obliegt, die durchaus nicht als sehr naturgemäß bezeichnet werden kann, wenig Krebserkrankungen aufweisen soll. Möglich, daß hier der Asgehalt der Kohlen eine Rolle

spielt, oder sollte vielleicht die dem Bergmann eigentümliche Anthracosis ein Bindungsmittel für im Körper entstehende Toxine darstellen?

In jüngster Zeit haben auch französische Autoren (Lejars Richelot) speziell bei Behandlung der Frage der Geschwulstassociationen von einer neoplastischen Disposition oder Diathese gesprochen. Richelot glaubt, daß dieselbe in die erbliche Krankheitsfamilie des Arthritismus (rheumatische Diathese) gehört, da er häufig gleichzeitig mit der neoplastischen Diathese die verschiedensten Aeußerungen der rheumatischen Diathese bei ein und derselben Familie sich entwickeln sah.

Ferner macht Laquer darauf aufmerksam, daß man bei durch das Messer von Krebs Geheilten in den späteren Jahren nicht selten schwere konstitutionelle, möglicherweise im Zusammenhang mit der Krebsdyskrasie stehende Erkrankungen, wie Arthritis deformans, Psoriasis und Aehnliches sehe.

Auch englische Autoren, u. a. G. Cooke Adams, haben die Meinung ausgesprochen, daß die Ursache der Geschwülste speciell des Krebses, eine toxische sein müßte. Auch Adams spricht in einer Arbeit „über den Krebs in Australien“, von einer Immunität der Eingeborenen gegen Krebs, im Gegensatz zu der weiten Verbreitung krebsiger Neubildungen bei der übrigen Bevölkerung. Er glaubt, daß der Krebs weder bacteriellen noch parasitären Ursprungs sei, sondern daß er seine Entstehung einem specifischen, im Blut sich bildenden Virus verdanke. Die Erblichkeit spiele eine große Rolle; Syphilis, Alcoholismus, Rheumatismus, Gicht und Tuberculose geben die Praedisposition. Der Genuß von Zucker, Bier und Spirituosen prädestiniere ebenso wie das Leben in feuchten, schlecht ventilierten und drainierten Wohnungen. (Nach einem Referat von J. P. zum Busch, der in Beziehung auf den ersten Satz bemerkt „etwas sehr unklar“, welche Kritik bei dem bisherigen Mangel tatsächlicher Beweise und Belege auch wiederum zu verstehen ist.)

Auch in Bezug auf die arteficielle Erzeugung einer Geschwulst eröffnen sich hiernach aussichtsvollere Wege. Bekanntlich ist es noch niemand gelungen, Gewebe durch irgend welche Agentien, so lange und so ausgiebig man letztere auch anwendete, derart zu reizen, daß sie blastomatös ge-

worden wären. Wir wissen jetzt, warum dieses nicht erwartet werden konnte, da die Erzeugung einer echten Geschwulst nur infolge einer Erkrankung der bezw. von Körperzellen nach einer bestimmten Seite des Stoffwechsels hin, welche durch sehr mannigfache Schädlichkeiten ausgelöst werden kann, denkbar ist und äußere Reizungen nur als Gelegenheitsursache anzusehen sind. Die Hervorrufung dieses die Hauptsache bei der Geschwulstbildung darstellenden Momentes der fehlerhaften Stoffwechselvorgänge wird deshalb bei einem entsprechenden experimentellen Versuch nicht zu vergessen sein. Ein weiteres Erfordernis zur Erreichung dieses Zieles wird die Auswahl von Tieren sein, die disponiert sind, d. h. eine bestimmte labile Zellkonstitution haben. Wie schon oben berührt, wird die artefîcielle Erzeugung einer Geschwulst zunächst am meisten bei einem bereits blastomatös erkrankten Tiere Aussicht auf Erfolg haben.

Nachdem durch diese, mehreren glücklichen Umständen zu dankende, einen ernsten Einwand nicht zulassende Beobachtung ein Lichtstrahl in das geheimnisvolle Dunkel der Geschwulstbildungen gefallen ist, entsteht schließlich noch die Frage, ob wir auf Grund dieser Erkenntnis schon zu einer Prophylaxe resp. zu rationellen Heilungsvorschlägen gelangen können.

Was die Prophylaxe anbetrifft, so fällt dieselbe, wie aus dem nach dieser Richtung hin bereits Dargelegten hervorgeht, mit der allgemeinen Hygiene und Diätetik zusammen. Speziell in Bezug auf das Carcinom zeigt die Beobachtung, daß nicht allein abgearbeitete, sondern auch besonders wohlgenährte oder überernährte Personen leicht erkranken. Vor allem wird man solchen Menschen, in deren Familien blastomatöse Erkrankungen, einerlei welcher Art, vorgekommen sind, in gewissen Perioden des Lebens, eine vorsichtige Lebensweise anraten, die Stoffwechselverhältnisse derselben controllieren und sie vor auslösenden Ursachen, besonders auch vor den Körper schwächenden acuten Krankheiten hüten müssen.

Betreffend die Heilung speziell bösartiger Geschwülste, so geht aus dem Dargelegten hervor, weshalb diesen Prozessen so selten durch ein operatives Eingreifen definitiv Einhalt zu tun ist, da sie gewöhnlich Recidive bilden. Es dürften

deshalb auch durch die modernen ultraradicalen Operationen allein kaum bessere Resultate in Bezug auf die Heilung zu erreichen sein. Neben der Operation erscheint deshalb wichtig, die Neutralisierung der in den Körpersäften circulierenden Toxine anzustreben. Ein Weg, dieses in einigermaßen vollkommener Weise zu erreichen, wird nun zwar durch das, was hier gefunden ist und auch durch die zahlreichen erfolglosen Transplantationen, mit denen auch ich mich eine Zeitlang beschäftigt habe, gezeigt, ist aber leider für den Menschen nicht gangbar. Derselbe erscheint jedoch genügend interessant und für die weitere Forschung wichtig, um im Experiment beschritten zu werden. Letzteres würde darin bestehen müssen, daß man einen carcinomatösen Hund an passender Körperstelle mit einem gesunden zur Geschwulstbildung nicht disponierten Hunde in einer Hautwunde zusammennäht und zusammenwachsen läßt. Es müßte hiernach durch den dabei vor sich gehenden Austausch der Körpersäfte eine Neutralisierung der Toxine des blastomatösen Hundes und damit auch ein Schwinden des Tumors desselben erfolgen. Für den Menschen ist dieser Weg, wie gesagt, nicht gangbar. Das geringste Bedenken, welches dabei zu überwinden wäre, würde die Möglichkeit einer Transplantation durch übergehende Geschwulstzellen sein. Aber auch diese ist bei etwaiger latenter Geschwulstdisposition natürlich nicht auszuschließen.

Etwas, was sich vielleicht bei dem an einer bösartigen Geschwulst erkrankten Menschen versuchen ließe, wäre die Neutralisation des Geschwulsttoxins durch Injectionen normalen Blutserums, wo es möglich ist, solches zu erlangen.

Ferner wäre daran zu denken, Geschwulstkranke in kleinen Zwischenräumen zur Ader zu lassen. Lehrt ja doch, wie Lomer (Zur Frage der Heilbarkeit des Carcinoms, Zeitschrift für Geburtshilfe u. Gynäkologie Bd. 50) ausführt, die Erfahrung, daß Carcinomatöse wiederholte stärkere Blutungen außerordentlich gut vertragen. „Sie fühlen sich oft subjectiv besser darnach und oft hat es den Anschein, daß das Carcinom nach einer derartigen Blutung zunächst eine Zeitlang in seiner Weiterentwickelung stillstände.“ Auch diese Beobachtung ist mit der aufgedeckten Geschwulstursache in besten Einklang zu bringen, da die starken Blutungen eine

temporäre Verdünnung der Toxine resp. eine Entlastung des Körpers von denselben im Gefolge haben. Dem Aderlaß könnte man intravenöse sauerstoffgesättigte Kochsalzinfusionen (nach Küttner) anschließen, um eine Verdünnung und vermehrte Ausscheidung, vielleicht auch eine Oxydation der toxischen Stoffe zu bewirken*).

Auch eine energische Arsenbehandlung, gleich nach der Operation begonnen, wie sie sich in Bezug auf die Vermeidung eines Narbenrecidivs bei meinem Ca. I, bei dem an den Seiten des keilförmig exstirpierten Hautstückchens in der Nähe des Geschwürs nicht im gesunden operiert wurde, von Erfolg erwiesen und die auch die Entwickelung des durch Neuerkrankung entstandenen Ca. II gehemmt und gleichsam festgehalten hat, dürfte nachdrücklich zu empfehlen sein.

Besonderes Gewicht wird auch auf eine Regelung der Stoffwechselverhältnisse und der Diät zu legen sein; dies wird in verschiedener Weise für überernährte und für schlechtgenährte Menschen geschehen müssen.

Sollte das eine oder andere von dem, was sich der Ueberlegung auf Grund der hier erkannten Aetiologie in diesem und ähnlichem Sinne aufdrängt, den Erfolg gewähren, daß es gelingt, Recidive durch Neuerkrankungen hintanzuhalten oder auch nur den Heilungsbestrebungen des Körpers, über die derselbe offenbar verfügt, so weit zu Hülfe zu kommen, daß er über zurückgebliebene Geschwulstzellen wenn auch nur weniger bösartiger Geschwülste Herr wird, so wäre damit gegen diese furchtbare Krankheit für den Anfang gewiß genügend erreicht.

---

*) Bei der Korrektur dieser Arbeit finde ich ein Referat in der Münchener med. Wochenschrift über die kürzlich von Repin inaugurierte mechanische Spülung des Blutes, die bezweckt, direkt auf das Blut in Fällen von Intoxicationen einzuwirken und aus demselben das Gift zu extrahieren. Dieselbe besteht darin, dass man das Blut mittelst einer venösen Punktion aspiriert und sogleich mit einer 6—8 fachen Kochsalzlösung mischt. Diese Mischung, genügend unkoagulierbar für Versuchszwecke, wird in eine Zentrifuge gebracht, welche die Blutkörperchen absondert und diese werden wieder unmittelbar den Versuchstieren injiciert. Man ersetzt also in kurzem das Blutplasma mit allem, was sich darin gelöst findet, durch künstliches Serum und zwar, ohne dass den Blutkörperchen der kurze Aufenthalt ausserhalb des Organismus irgendwie schädlich wäre. Die Funktion des „Zentrifugenseparateurs“ muss aber eine automatische kontinuierliche sein. Möglich, dass sich diese Idee auch bei Geschwulstkranken in Anwendung bringen lässt.

Erklärung der Abbildungen.

Fig. 1 (im Text).

a) Feine völlig intakte Narbe des im Juli 1901 exstirpierten Carcinom I, liegt ausserhalb von

b) dem ca. $1^1/_2 \times 2$ cm grossen, ganz leicht prominenten Bezirk des in der Entstehung begriffenen Carcinom II.

c) Excisionsnarbe des im Mai 1903 excidierten Probestücks des Carcinom II.

Tafel I.

Fig. 2 (Vergr. 90 : 1). — Uebersichtsbild von Carcinom II.

a) Hyaline Degeneration des Bindegewebes, nach der Tiefe hin stark abnehmend.

b) Streifenförmige Proliferation des Bindegewebes, das Zellprotoplasma desselben blasig degeneriert (cf. Fig. 14 c), nach links dicht anliegend dem

c) Epithel eines Talgdrüsenausführungsganges; bei

d) sind diese beiden Gewebskomponenten von einander nicht zu unterscheiden.

e) Mittelstarke Erweiterung capillärer Gefäße; Wucherung des Endotheliums und Bildung einer deutlichen Wand.

f) Zwischen hyaliner Degeneration und Epithel liegender schmaler unveränderter Bindegewebsstreifen.

f_1) Von dem Geschwulsttoxin (ebenso wie f) völlig entlastete papillenartige Bindegewebspartie.

g) Oberflächenepithel mit beginnender vacuolärer Degeneration, die sich auch auf das Epithel der Drüsenausführungsgänge fortsetzt. Rechts in der Basalschicht des Oberflächenepithels zwei leicht hervorquellende Epithelzellen (cf. Fig. 6, 7 und 10).

g_1) Angeschnittene Epithelspange, welche nach dem benachbarten Talgdrüsenausführungsgang hinüberzieht und im besonderen Grade dazu beiträgt, die papillenartige Bindegewebspartie f_1 von dem Geschwulsttoxin zu entlasten.

h) Haarbalg mit Haar.

Fig. 3 (Vergr. 106 : 1).

a) Hyaline Degeneration des z. T. sklerotischen Bindegewebes in den tieferen und mittleren Schichten der Cutis, von unten nach oben zunehmend.

b) Gefäße mit aufgequollenen und gewucherten Endothelkernen und blauviolett gefärbter protoplasmatischer Wand.

c) 2 capilläre Gefäße mit protoplasmatischer rotviolett gefärbter Wand und aufgequollenen Endothelien.

d) Haarbalgepithel.

Fig. 4 (Vergr. 300:1).

a) Beginnende (Mitte des Bildes) und weiter vorgeschrittene (seitwärts von der Mitte) hyaline Degeneration des Bindegewebes unmittelbar unter dem Oberflächenepithel.
b) Normales z. T. leicht sklerosiertes Bindegewebe.
c) Erweitertes capilläres Gefäß mit aufgequollenen Endothelien.
d) Oberflächenepithel mit eben beginnender vacuolärer Degeneration in und zwischen den Zellen.

Fig. 5 (Vergr. 270:1).

a) Starke hyaline Degeneration des Bindegewebes, ergreift auch schon den zumeist verschont bleibenden unmittelbar unter dem Oberflächenepithel liegenden schmalen Bindegewebsstreifen (b) und tritt rechts an einer schmalen Stelle ganz an das Epithel heran. In den obersten Schichten der hyalinen Degeneration colloide Tropfen- und Schollenbildung.
c) Oberflächenepithel, ziemlich stark vacuolär degeneriert, mit hypertrophischen und stark deformierten chromatinreichen Kernen.

Fig. 6 (Vergr. 600:1).

a) Hyaline Degeneration der Zwischensubstanz mit aufgequollenen epitheloiden Kernen.
b) Von der hyalinen Degeneration verschont gebliebener Bindegewebsstreifen unmittelbar unter dem
c) Oberflächenepithel mit inter- und intracellulärer Vacuolisierung. Die Basalschicht beider Einzelzeichnungen läßt eine durch feinste Vacuolisierung und durch eine Anzahl weniger feiner Vacuolen veränderte resp. aufgeblähte, in das Bindegewebe vorquellende Zelle erkennen. Die fragliche Zelle links besitzt 2 Kerne, die Zelle rechts ist fast in ihrer ganzen Circumferenz durch Zerreißen der feinen Vacuolenwände aus dem Zusammenhang mit den über ihr liegenden Zellen gekommen.

Fig. 7 (Vergr. 600:1).

a) Hyalin degeneriertes Bindegewebe, dessen Faserverlauf den nach dem Epithel gerichteten toxischen Saftstrom verrät.
b) Von der hyalinen Degeneration verschont gebliebener Bindegewebsstreifen (zeigt an dieser Stelle nicht einen einzigen Kern) unmittelbar unter dem
c) Oberflächenepithel, welches inter- und intracelluläre Vacuolisierung und in der Basalschicht eine vacuolär veränderte, fast völlig aus dem Zusammenhang gekommene, gegen das Bindegewebe vorquellende Riesenzelle mit zahlreichen Kernen zeigt.

Fig. 8 (Vergr. 600 : 1).

a) Hyaline Degeneration des Bindegewebes mit epitheloiden Kernen.
b) Von der hyalinen Degeneration verschont gebliebener Bindegewebsstreifen.
c) Oberflächenepithel mit starker intracellulärer Vacuolisierung und starker Deformierung der Kerne, zeigt u. a. 2 deformierte Kerne von ungewöhnlicher Größe und in der Basalschicht eine Zelle mit 3 Kernen sowie eine infolge schaumiger (vacuolärer) Degeneration entstandene Verwischung der Grenze zwischen Oberflächenepithel und Bindegewebe.
d) Völlig hyalisierte Zelle ohne Kernrest.

Fig. 9 (Vergr. 600 : 1).

a) Hyaline Degeneration des Bindegewebes; ein epitheloider Kern desselben zeigt eine Vacuole.
b) Von der hyalinen Degeneration verschont gebliebener Bindegewebsstreifen mit noch nicht aufgequollenen Kernen.
c) Oberflächenepithel mit intra- und intercellulärer Vacuolisierung, Deformierung der Kerne und langgestreckten Zellen bezw. Kernen in der unteren Hälfte desselben. Eine in der Mitte der Stachelzellenschicht gelegene Zelle sendet einen breiten pinselförmig auslaufenden Protoplasmafortsatz nach unten.

Fig. 10 (Vergr. 600 : 1)

a) Hyaline Degeneration des Bindegewebes.
b) Von der hyalinen Degeneration verschont gebliebener Bindegewebsstreifen mit noch spindeligen Kernen.
c) Oberflächenepithel mit intracellulärer Vacuolisierung und Deformierung der Kerne. Dasselbe dringt an 2 Stellen in das Bindegewebe vor, und zwar links mit langgestreckten, rechts mit vacuolär veränderten Zellen. Die Zellen der unteren Schichten enthalten Pigment, welches sich in die vomBindegewebe abgewandten Pole der Zellen retrahiert hat.

Tafel II.

Fig. 11 (Vergr. 230 : 1).

a) Hyaline Degeneration des Bindegewebes.
b) Von der hyalinen Degeneration verschont gebliebener Bindegewebsstreifen.
c) Oberflächenepithel, in der nach links liegenden unteren Hälfte stark vacuolär verändert und nur noch aus einem spongioiden Netzwerk bestehend, in dem die fast nackten Kerne liegen. Das Epithel treibt zahlreiche Wucherungen, die sich, da das starre hyalin entartete Bindegewebe einen

zu großen Widerstand bietet, innerhalb des von der Degeneration verschont gebliebenen Streifens b ausbreiten. Die längste am weitesten nach rechts gelegene Wucherung verbindet sich mit von rechts vordringendem völlig gleich veränderten Epithel an der Stelle d.

e) Epithel von rechts her in etwas anderer Richtung vorgedrungen, aber auch noch mit dem Oberflächenepithel im Zusammenhang.

f) Talgdrüsenausführungsgang, zeigt gleichfalls Andeutungen einer vacuolären Degeneration. Angedeutet ist auch in der peripheren Keimzellenschicht die eben beginnende stäbchenförmige Umwandlung der Zellen bezw. Kerne, die sogar versuchen, in das starre hyaline Bindegewebe vorzudringen.

Fig. 12 (Vergr. 300 : 1).

a) Hyaline Degeneration des Bindegewerbes.

b) Von der hyalinen Degeneration verschont gebliebener Bindegewebsstreifen.

c) Oberflächenepithel, im ganzen verdickt und bauchig vorgewuchert, zeigt intra- und intercelluläre Vacuolisierung und starke durch vacuoläre Degeneration des Protoplasma entstandene Mobilisierung der unteren Epithelschichten, sowie Vermehrung und Deformierung der Kerne dieser Schichten.

d) 2 Epithelzellen des Oberflächenepithels weit in den von der hyalinen Degeneration verschont gebliebenen fast kernlosen Bindegewebsstreifen vorgedrungen; daneben die Schatten gleichfalls vorgerückter zu Grunde gegangener Epithelzellen.

Fig. 13 (Vergr. 270 : 1).

a) Hyaline Degeneration des Bindegewebes.

b) Von der hyalinen Degeneration verschont gebliebener Bindegewebsstreifen.

c) Oberflächenepithel, im ganzen verdickt, zeigt intra- und intercelluläre Vacuolisierung und, ganz ähnlich wie das Oberflächenepithel in Fig. 12, starke durch vacuoläre Degeneration des Protoplasmas entstandene Mobilisierung der untersten Epithelschichten sowie Vermehrung und Deformierung der Kerne.

d) Im Vordringen gegen das Bindegewebe begriffenes Epithel. Eine Gruppe von 5 bezw. 3 Zellen, durch die beiden am weitesten nach rechts liegenden Hinweisungslinien d bezeichnet, ist, wie aus dem vorhergehenden und folgenden Serienschnitt hervorgeht, tatsächlich aus dem Zusammenhang mit dem Oberflächenepithel gekommen. Die aus 5 Zellen bestehende, im Bindegewebe liegende

Epithelgruppe zeigt sehr deutlich, übereinstimmend mit den unteren mobilisierten Schichten des Oberflächenepithels, feinste und weniger feine vacuoläre Degeneration des Protoplasmas, charakteristisch deformierte Kerne und Pigment.

Fig. 14. (Vergr. 470 : 1)

a) Randpartie des unteren Endes eines Talgdrüsenausführungsganges im mittleren Drittel der Cutis, zeigt vacuoläre intra- und intercelluläre Degeneration und eine fast perfecte Ablösung einer
b) Epithelzellengruppe (die größte von den wenigen, die im Begriff sind, sich in das in nächster Nähe der Talgdrüsen befindliche fleckig resp. streifenförmig proliferierende Bindegewebe zu verlagern bezw. verlagert sind) in das
c) ganz circumscript proliferierende und blasig veränderte Bindegewebe hinein. Der Defekt, der durch Ablösung der Epithelzellengruppe b entstanden ist, teils durch Wucherung des Epithels, teils durch eingedrungene epitheloide Bindegewebszellen ausgefüllt.
d) In unmittelbarer Nähe des Epithels sich auffaserndes Bindegewebe, eine Veränderung, die der dem Epithel dicht anliegenden fleckigen und streifenförmigen Proliferation desselben vorausgeht.

Fig. 15 (Vergr. 67 : 1).

Uebersichtsbild aus den Randpartien des 2 Jahre früher exstirpierten Carcinom I.

a) Hyaline Degeneration des Bindegewebes.
b) Oberflächenepithel mit beginnender intra- und intercellulärer Vacuolisierung (nur die gröbsten Veränderungen dieser Art sind angedeutet).
c) Erweitertes capilläres Gefäß, Wucherung des Endotheliums und Bildung einer deutlichen Wand.
d) In den von der hyalinen Degeneration verschont gebliebenen Bindegewebsstreifen vordringende durch Vacuolisierung mobilisierte Basalzellen.
e) Der carcinomatösen Infiltration vorausgehende kleinzellige Infiltrationszone.
f) Talgdrüsenausführungsgänge mit intra- und intercellulärer Vacuolisierung.
g) Talgdrüsen.
k) Carcinomkörper und carcinomatöse Infiltration der Cutis. Die Carcinomkörper zeigen einige runde, in anderen Schnitten auch größere unregelmäßige Lücken und Lichtungen, die sich bei starker Vergrößerung als vacuoläre (schaumige) Degeneration des Protaplasmas der Krebskörper erweisen.

Corrige errata

S. 7 Z. 6 v. oben lies hypothetische statt hyothetische.

S. 11 Z. 7 v. oben lies Sommer statt Frühjahr.

S. 11 Z. 10 v. oben lies As so statt Asso.

S. 58 Z. 18 v. unten lies aus den beschriebenen Carcinomen.

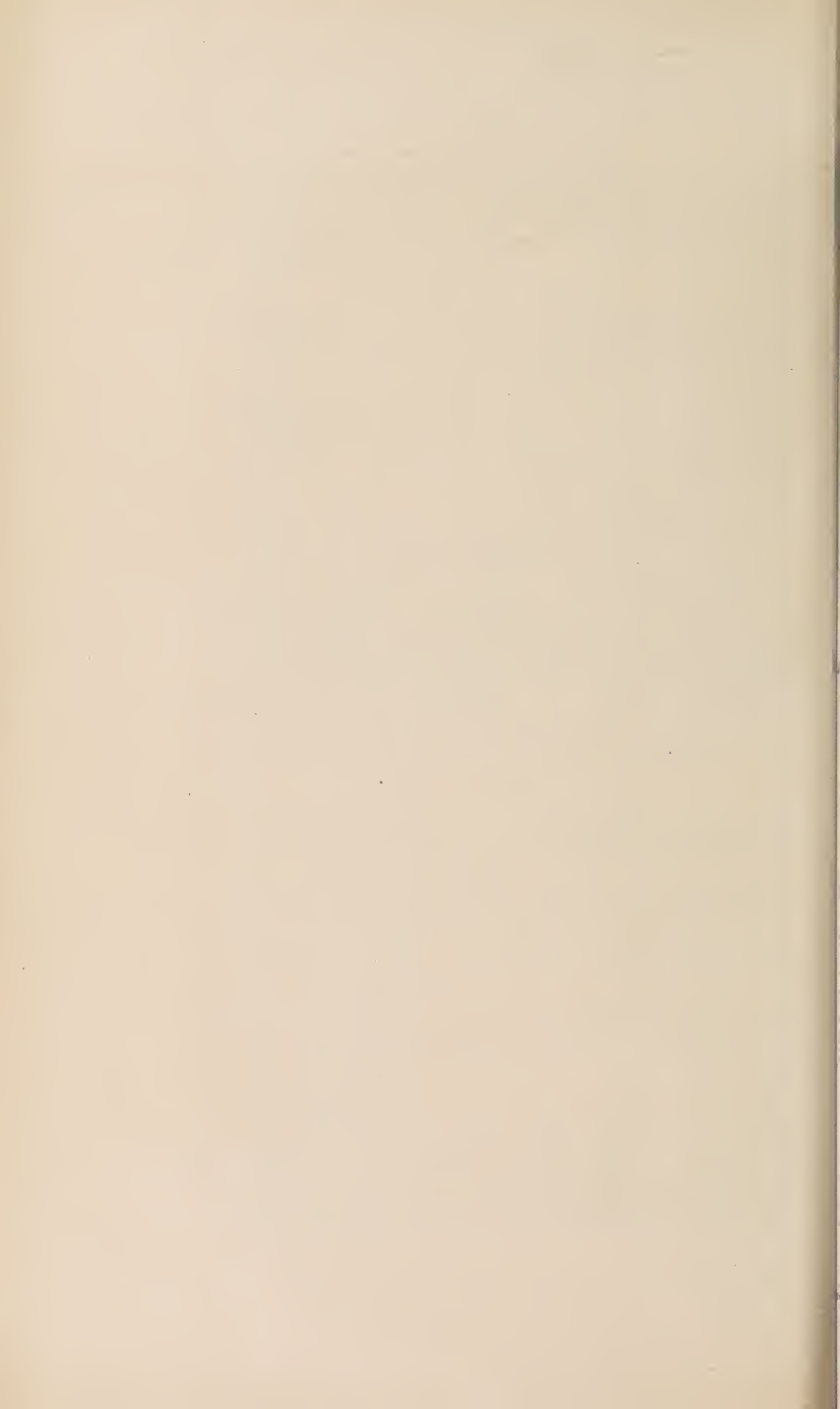


Fig. 2. a g a f g f a e c b h c

Fig. 3. a c d d b

Fig. 4. d b c a

Fig. 5. c b a

Fig. 6. c b a c b a

Fig. 7. c b a

Fig. 8. d c b a

Fig. 10. c b a

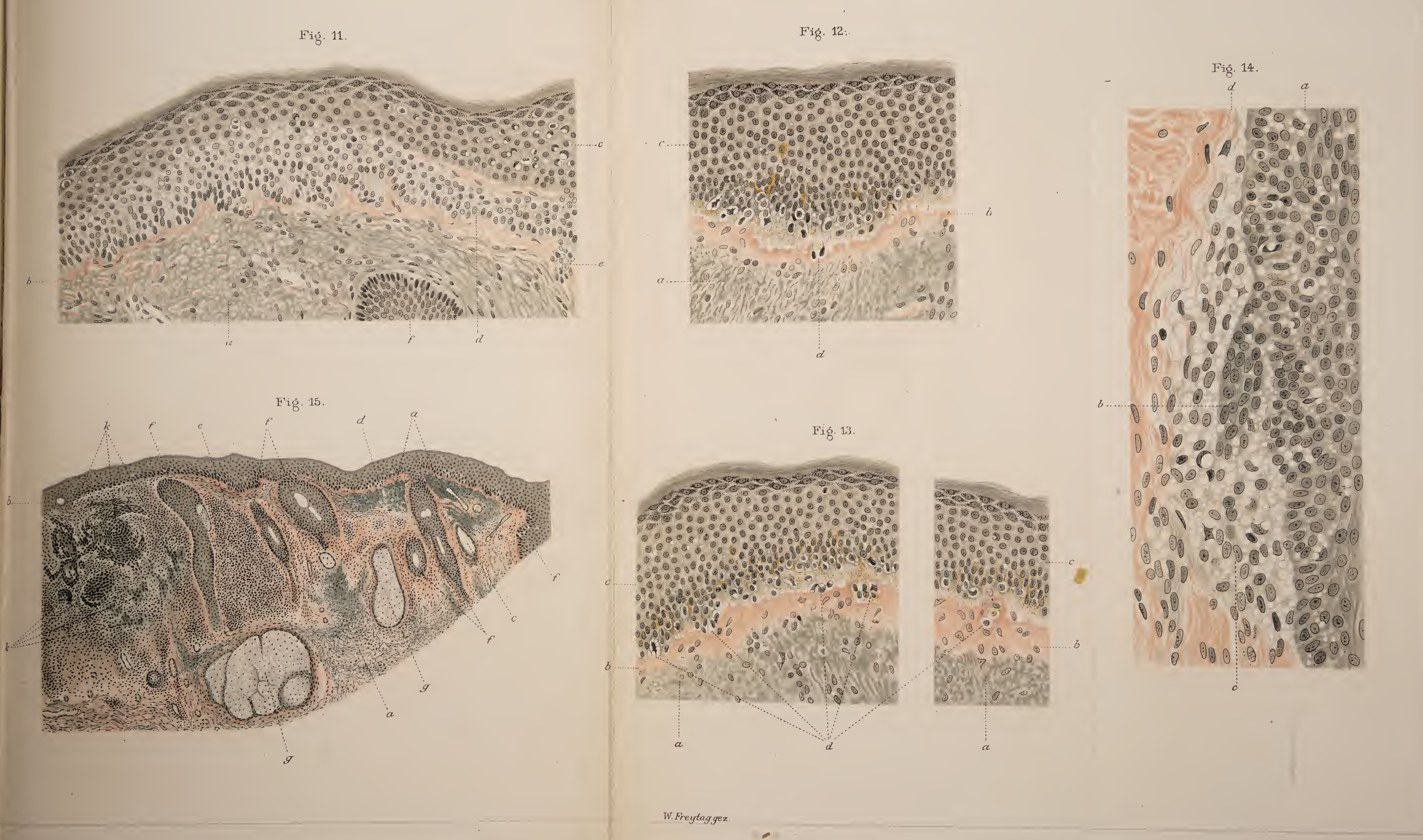
Fig. 9. c b a

W. Freytag gez.

Rose & Tezlaff, Berlin.

Kgl. Univers.-Druckerei v. H. Stürtz, Würzburg.



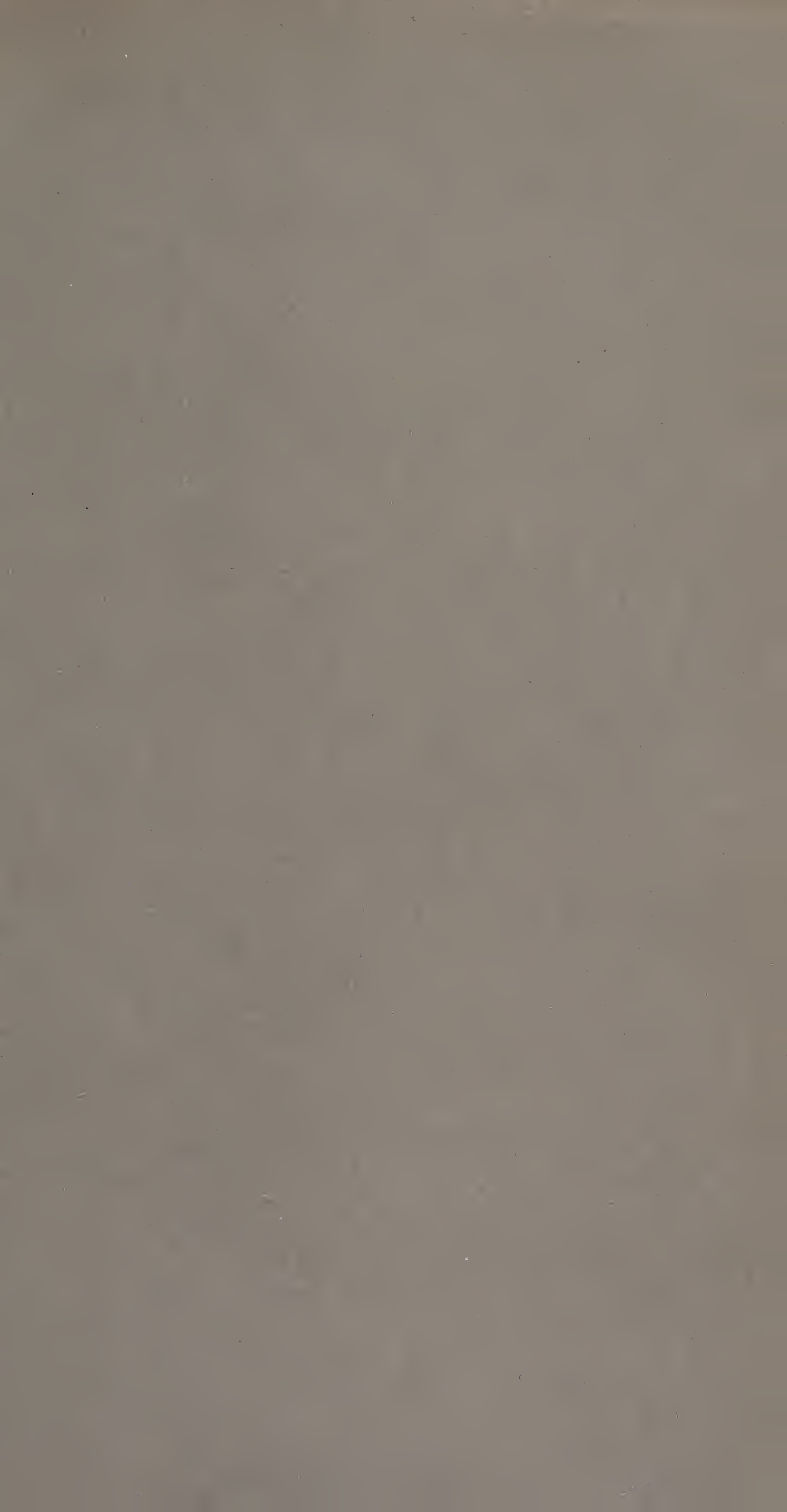


W. Freytag gez.

Gose & Tetzlaff, Berlin.

Kgl. Univers. Druckerei v. H. Stürtz, Würzburg.





Johannes Belling Buchdruckerei
Berlin W. 35, Karlsbadstrasse 15